

WO0198295

**Title: NOVEL 1,3-DIHYDRO-2H-INDOL-ONE DERIVATIVES,
METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS CONTAINING THEM**

Abstract:

The invention concerns compounds of formula (I) and their solvates and/or hydrates, exhibiting affinity and selectivity for V1b arginine-vasopressin receptors or for both V1b and V1a arginine-vasopressin receptors. The invention also concerns a method for preparing said compounds, intermediate compounds of formula (II) used in their preparation, pharmaceutical compositions containing them, and their use for preparing medicines.

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 décembre 2001 (27.12.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/98295 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 403/04, A61K
31/404, A61P 5/00, C07D 401/04, 405/14

(FR). WAGNON, Jean [FR/FR]; 90, rue des Galaxies, Le Hameau de la Rauze, F-34000 Montpellier (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/01919

(74) **Mandataire : VARADY, Peter; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).**

(22) Date de dépôt international : 19 juin 2001 (19.06.2001)

(81) **États désignés (national) :** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EB, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) Données relatives à la priorité :
00/07885 19 juin 2000 (19.06.2000) FR

(84) États désignés (*regional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

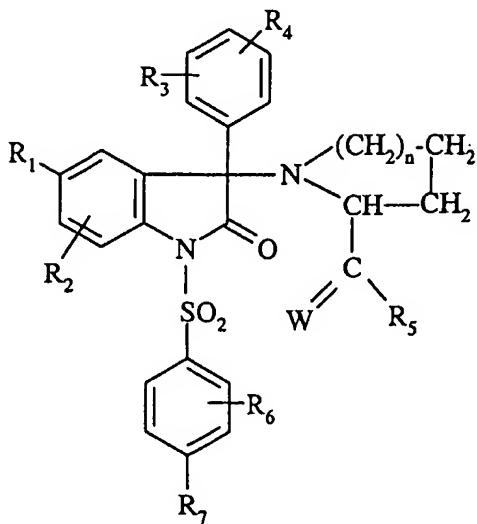
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL 1,3-DIHYDRO-2H-INDOL-ONE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre : DERIVES DE 1,3-DIHYDRO-2H-INDOL-2-ONE ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE LIGANDS DES RECEPTEURS V1B ET V1A DE L'ARGININE-VASOPRESSINE



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I) and their solvates and/or hydrates, exhibiting affinity and selectivity for V_{1b} arginine-vasopressin receptors or for both V_{1b} and V_{1a} arginine-vasopressin receptors. The invention also concerns a method for preparing said compounds, intermediate compounds of formula (II) used in their preparation, pharmaceutical compositions containing them, and their use for preparing medicines.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I) ainsi que leurs solvats et/ou hydrates, présentant une affinité et une sélectivité pour les récepteurs V_{1b} ou à la fois pour les récepteurs V_{1b} et V_{1a} de l'arginine-vasopressine. L'invention concerne également leur procédé de préparation, les composés intermédiaires de formule (II) utiles pour leur préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant, et leur utilisation pour la préparation de médicaments.



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DERIVES DE 1,3-DIHYDRO-2H-INDOL-2-ONE ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE LIGANDS DES RECEPTEURS V_{1b} ET V_{1a} DE L'ARGININE-VASOPRESSINE

5 La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de 1,3-dihydro-2H-indol-2-one, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

10 Les composés selon la présente invention présentent une affinité et une sélectivité pour les récepteurs V_{1b} ou à la fois pour les récepteurs V_{1b} et V_{1a} de l'arginine-vasopressine (AVP).

15 L'AVP est une hormone connue pour son effet antidiurétique et son effet dans la régulation de la pression artérielle. Elle stimule plusieurs types de récepteurs : V₁ (V_{1a}, V_{1b}), V₂. Ces récepteurs sont localisés en particulier dans le foie, les vaisseaux (coronaires, rénaux, cérébraux), les plaquettes, le rein, l'utérus, les glandes surrénales, le pancréas, le système nerveux central, l'hypophyse. L'AVP exerce ainsi des effets cardio-vasculaires, hépatiques, pancréatiques, antidiurétiques, agrégants des plaquettes et des effets sur le système nerveux central et périphérique, et sur la sphère utérine.

20 La localisation des différents récepteurs est décrite dans : S. JARD et al., Vasopressin and oxytocin receptors : an overview, *in* Progress in Endocrinology. H. IMURA and K. SHIZURNE ed., Experta Medica, Amsterdam, 1988, 1183-1188, ainsi que dans les articles suivants : J. Lab. Clin. Med., 1989, 114 (6), 617-632 et Pharmacol. Rev., 1991, 43 (1), 73-108.

25 Plus particulièrement, les récepteurs V_{1a} de l'AVP sont localisés dans de nombreux organes périphériques et dans le cerveau. Ils ont été clonés chez le rat et l'homme et ils régulent la majorité des effets connus de l'AVP : l'agrégation plaquettaire ; les contractions utérines ; la contraction des vaisseaux ; la sécrétion d'aldostérone, de cortisol, du CRF (de l'anglais corticotropin-releasing factor) et de l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH, de l'anglais adrenocorticotrophic hormone) ; la glycogénolyse hépatique, la prolifération cellulaire et les principaux effets centraux de l'AVP (hypothermie, mémoire, ...).

30 Les récepteurs V_{1b} ont été initialement identifiés dans l'adénohypophyse de différentes espèces animales (rat, porc, bœuf, mouton...) y compris chez l'homme (S. JARD et al., Mol. Pharmacol., 1986, 30, 171-177 ; Y. ARSENIJEVIC et al., J. Endocrinol., 1994, 141, 383-391 ; J. SCHWARTZ et al., Endocrinology, 1991, 129 (2), 1107-1109 ; Y. DE KEYSER et al., FEBS Letters, 1994, 356, 215-220) où ils stimulent la libération d'hormone adrénocorticotrophique par l'AVP et potentialisent

les effets du CRF sur la libération d'ACTH (G.E. GILLIES et al., *Nature*, 1982, 299, 355). Dans l'hypothalamus, les récepteurs V_{1b} induisent aussi une libération directe de CRF (*Neuroendocrinology*, 1994, 60, 503-508) et sont, à ces divers titres, impliqués dans les situations de stress.

5 Ces récepteurs V_{1b} ont été clonés chez le rat, l'homme et la souris (Y. DE KEYSER, *FEBS Letters*, 1994, 356, 215-220 ; T. SUGIMOTO et al., *J. Biol. Chem.*, 1994, 269 (43), 27088-27092 ; M. SAITO et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 212 (3), 751-757 ; S.J. LOLAIT et al., *Neurobiology*, 1996, 92, 6783-6787 ; M.A. VENTURA et al., *Journal of Molecular endocrinology*, 1999, 22, 251-260) et différentes études (hybridation *in situ*, PCR, de l'anglais Polymerase Chain Reaction, ...) révèlent une localisation ubiquitaire de ces récepteurs dans divers tissus centraux (cerveau, hypothalamus et adénohypophyse, en particulier) et périphériques (rein, pancréas, surrénales, cœur, poumons, intestin, estomac, foie, mésentère, vessie, thymus, rate, utérus, rétine, thyroïde...) et dans certaines tumeurs (hypophysaires, pulmonaires...) suggérant un rôle biologique et/ou pathologique étendu de ces récepteurs et une implication potentielle dans diverses maladies.

10 A titre d'exemples, chez le rat, des travaux ont montré que l'AVP via les récepteurs V_{1b} régule le pancréas endocrine en stimulant la sécrétion d'insuline et de glucagon (B. LEE et al., *Am. J. Physiol.* 269 (*Endocrinol. Metab.* 32) : E1095-E1100, 1995) ou la production de catécholamines dans la medullo-surrénale qui est le siège 15 d'une synthèse locale d'AVP (E. GRAZZINI et al., *Endocrinology*, 1996, 137 (a), 3906-3914). Ainsi, dans ce dernier tissu, l'AVP via ces récepteurs aurait un rôle crucial dans certains types de phéochromocytomes surrénaux sécrétants de l'AVP et induisant de ce fait une production soutenue de catécholamines à l'origine 20 d'hypertensions résistantes aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Le cortex surrénalien est aussi riche en récepteurs V_{1a} impliqués dans la production de gluco- et minéralo-corticoides (aldostérone et cortisol). Via ces récepteurs, l'AVP (circulante ou synthétisée 25 localement) peut induire une production d'aldostérone avec une efficacité comparable à celle de l'angiotensine II (G. GUILLOU et al., *Endocrinology*, 1995, 136 (3), 1285-1295). Le cortisol est un puissant régulateur de la production d'ACTH, l'hormone du 30 stress.

35 De récents travaux ont aussi montré que les surrénales étaient capables de libérer directement du CRF et/ou de l'ACTH via l'activation des récepteurs V_{1b} et/ou V_{1a} portés par les cellules de la médulla (G. MAZZOCCHI et al., *Peptides*, 1997, 18 (2), 191-195 ; E. GRAZZINI et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 (6), 2195-2203).

Les récepteurs V_{1b} sont aussi considérés comme un marqueur des tumeurs sécrétantes d'ACTH que sont certaines tumeurs pituitaires, certains carcinomes bronchiques (cancers pulmonaires à petites cellules ou SCLC, de l'anglais Small Cell Lung Cancers), pancréatiques, surréaliens et thyroïdiens, induisant un syndrome de Cushing dans certains cas (J. BERTHERAT et al., Eur. J. Endocrinol., 1996, 135, 173 ; G.A. WITTERT et al., Lancet, 1990, 335, 991-994 ; G. DICKSTEIN et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, 81 (8), 2934-2941). Les récepteurs V_{1a} sont, quant à eux, un marqueur plus spécifique des cancers pulmonaires à petites cellules (SCLC) (P.J. WOLL et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 164 (1), 66-73). Ainsi, les composés selon la présente invention sont des outils de diagnostic évidents et offrent une approche thérapeutique nouvelle dans la prolifération et la détection de ces tumeurs, à un stade même précoce (radiomarquage ; SPECT, de l'anglais Single Photon Emission Computed Tomography ; PET Scan, de l'anglais Positron Emission Tomography Scanner).

La présence abondante du messager des récepteurs V_{1b} au niveau stomacal et intestinal, suggère une *implication* de l'AVP via ce récepteur sur la libération d'hormones gastrointestinales comme la cholécystokinine, la gastrine ou la sécrétine (T. SUGIMOTO et al., Molecular cloning and functional expression of V_{1b} receptor gene, dans Neurohypophysis : Recent Progress of Vasopressin and Oxytocin Research ; T. SAITO, K. KUROKAWA and S. YOSHIDA ed., Elvèsier Science, 1995, 409-413).

Des dérivés de 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one ont été décrits dans certaines demandes de brevet comme des ligands des récepteurs de l'arginine-vasopressine et/ou de l'ocytocine : on peut citer les demandes de brevets WO 93/15051, EP 636608, EP 636609, WO 95/18105, WO 97/15556 et WO 98/25901.

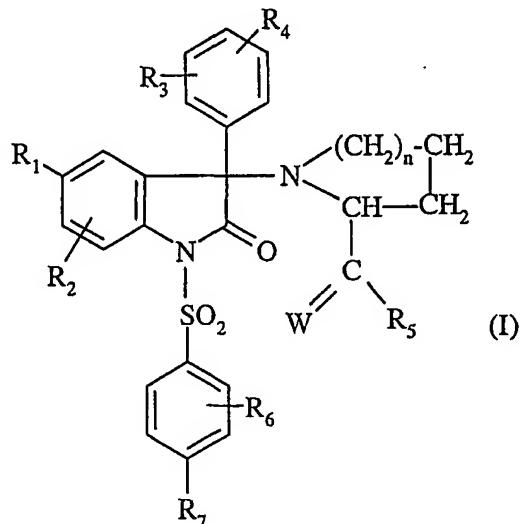
A ce jour, aucun composé non peptidique ayant une affinité et une sélectivité pour les récepteurs V_{1b} ou à la fois pour les récepteurs V_{1b} et V_{1a} de l'arginine-vasopressine n'est connu.

On a maintenant trouvé de nouveaux dérivés de 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one qui présentent une affinité et une sélectivité pour les récepteurs V_{1b} ou à la fois pour les récepteurs V_{1b} et V_{1a} de l'arginine-vasopressine.

Ces composés peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de toute pathologie où l'arginine-vasopressine et/ou les récepteurs V_{1b} ou à la fois les récepteurs V_{1b} et les récepteurs V_{1a} sont impliqués, notamment dans le traitement ou la prévention des affections du système cardio-vasculaire, par exemple l'hypertension ; du système nerveux central par exemple, le

stress, l'anxiété, la dépression, le trouble obsessionnel-compulsif, les attaques de panique ; du système rénal ; du système gastrique ainsi que dans le traitement des cancers pulmonaires à petites cellules ; de l'obésité ; du diabète de type II ; de la résistance à l'insuline ; de l'hypertriglycéridémie ; de l'athérosclérose ; du syndrome de Cushing ; de toutes pathologies consécutives au stress et des états de stress chroniques.

5 Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet des composés de formule :



10 dans laquelle :

- n est 1 ou 2 ;
- W représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- R₁ représente un atome d'halogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ; un radical trifluorométhoxy ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ;
- 15 - ou bien R₂ est en position -6- du cycle indol-2-one et, R₁ et R₂ ensemble représentent le radical triméthylène ;
- R₃ représente un atome d'halogène ; un hydroxy ; un (C₁-C₂)alkyle ; un (C₁-C₂)alcoxy ; un radical trifluorométhoxy ;
- 20 - R₄ représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un (C₁-C₂)alkyle ; un (C₁-C₂)alcoxy ;
- ou bien R₃ est en position -2- du phényle, R₄ est en position -3- du phényle et R₃ et R₄ ensemble représentent le radical méthylènedioxy ;
- R₅ représente un groupe éthylamino ; un groupe diméthylamino ; un radical azétidin-1-yle ; un (C₁-C₂)alcoxy ;

- R_6 représente un (C_1 - C_4)alcoxy ;
- R_7 représente un (C_1 - C_4)alcoxy ;

ainsi que leurs solvats et/ou hydrates.

5 Les composés de formule (I) comprennent au moins 2 atomes de carbone asymétriques. Les isomères optiquement purs des composés de formule (I) et leurs mélanges en proportions quelconques font partie de l'invention.

Par atome d'halogène on entend un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.

Par alkyle, ou respectivement alcoxy, on entend un radical alkyle, ou respectivement un radical alcoxy, linéaire ou ramifié.

10 Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- n est 1 ou 2 ;
- W représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- R_1 représente un atome d'halogène ; un (C_1 - C_4)alkyle ; un radical trifluorométhyle ; un radical trifluorométhoxy ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un (C_1 - C_4)alkyle ; un (C_1 - C_4)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ;
- ou bien R_2 est en position -6- du cycle indol-2-one et R_1 et R_2 ensemble représentent le radical triméthylène ;
- R_3 représente un atome d'halogène ; un hydroxy ; un (C_1 - C_2)alcoxy ; un radical trifluorométhoxy ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un (C_1 - C_2)alkyle ; un (C_1 - C_2)alcoxy ;
- ou bien R_3 est en position -2- du phényle, R_4 est en position -3- du phényle et R_3 et R_4 ensemble représentent le radical méthylènedioxy ;
- R_5 représente un groupe éthylamino ; un groupe diméthylamino ; un radical azétidin-1-yle ; un (C_1 - C_2)alcoxy ;
- R_6 représente un (C_1 - C_4)alcoxy ;
- R_7 représente un (C_1 - C_4)alcoxy ;

ainsi que leurs solvats et/ou hydrates.

20 Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle W représente un atome d'oxygène.

25 Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome de chlore, un radical méthyle ou un radical trifluorométhoxy.

30 Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor, un radical méthyle, un radical méthoxy ou un radical trifluorométhyle ; ou bien R_2 est en

position -6- de l'indol-2-one et, ensemble avec R₁, représentent le radical triméthylène.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle R₃ représente un atome de chlore, un atome de fluor, un hydroxy, un radical méthoxy, un radical éthoxy ou un radical trifluorométhoxy.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical méthoxy ou un radical méthyle ; ou bien R₄ est en position -3- du phényle et, ensemble avec R₃ en position 2, représentent le radical méthylènedioxy.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle R₅ représente un groupe diméthylamino, un groupe éthylamino, un radical azétidin-1-yle ou un radical méthoxy.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle R₆ est en position -2- du phényle et représente un radical méthoxy.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle R₇ représente un radical méthoxy.

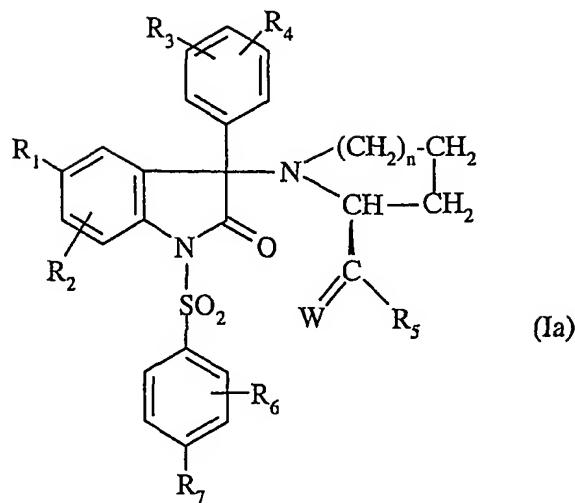
Plus particulièrement, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- n est 1 ou 2 ;
- W représente un atome d'oxygène ;
- R₁ représente un atome de chlore ou un radical méthyle ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou est en position -6- de l'indol-2-one et représente un atome de chlore, un radical méthyle ; un radical méthoxy ou un radical trifluorométhyle ;
- R₃ est en position -2- du phényle et représente un radical méthoxy, un atome de chlore ou un atome de fluor ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical méthoxy ;
- ou bien R₃ est en position -2- du phényle, R₄ est en position -3- du phényle et R₃ et R₄ ensemble représentent le radical méthylènedioxy ;
- R₅ représente un groupe diméthylamino ou un radical méthoxy ;
- R₆ est en position -2- du phényle et représente un radical méthoxy ;
- R₇ représente un radical méthoxy ;

ainsi que leurs solvats et/ou hydrates.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) sous forme d'isomères optiquement purs.

Plus particulièrement, on préfère les isomères optiquement purs des composés de formule :



dans laquelle n, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ sont tels que définis pour un composé de formule (I), l'atome de carbone portant le substituant C(W)R₅ a la configuration (S) et l'atome de carbone en position 3 de l'indol-2-one a soit la configuration (R), soit la configuration (S).

5 Tout particulièrement, on préfère l'isomère lévogyre des composés de formule (Ia).

Les composés suivants :

- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;
- (2S)-1-[5,6-Dichloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;
- (2S)-1-[6-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;
- (2S)-1-[5,6-Dichloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-chlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;
- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2,3-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;
- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2,4-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2,6-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

5 - (2S)-1-[3-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[5-Chloro-3-(2-fluorophényl)-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre;

10 - (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[5,6-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

15 - (2S)-1-[4,5-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

20 - (2S)-1-[5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-6-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-6-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

25 - (2S)-1-[5,6-Diméthyl-3-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[5,6-Dichloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

30 - (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

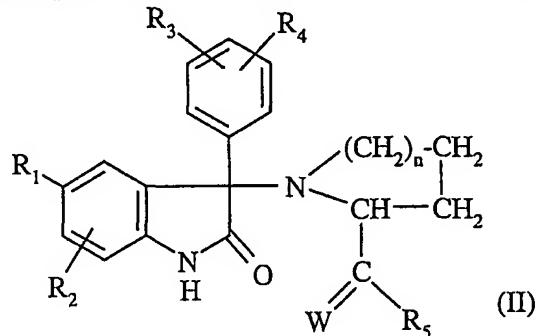
- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

35 - (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-6-trifluorométhyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

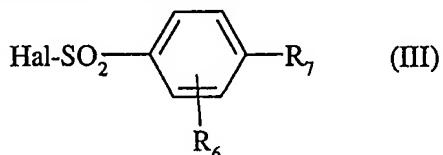
ainsi que leurs solvats et/ou hydrates sont plus particulièrement préférés.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), de leurs solvats et/ou leurs hydrates caractérisé en ce que :

5 on fait réagir, en présence d'une base, un composé de formule :



dans laquelle n, W, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un halogénure de formule :

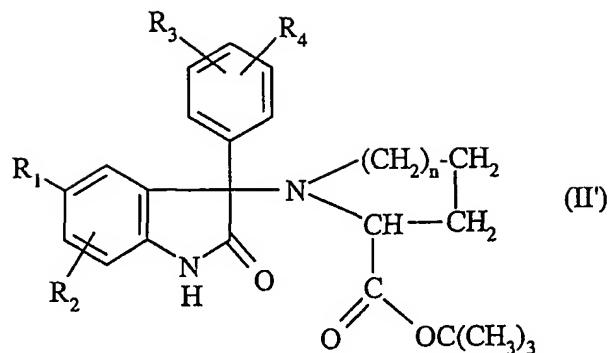


10 dans laquelle R₆ et R₇ sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène.

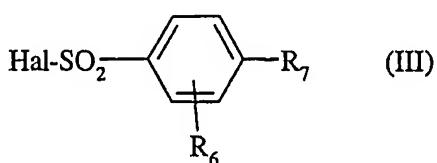
La réaction s'effectue en présence d'une base forte comme un hydrure métallique tel que l'hydrure de sodium ou un alcoolate alcalin tel que le *tert*-butylate de potassium, dans un solvant anhydre tel que le N,N-diméthylformamide ou le tétrahydrofurane et à une température comprise entre -70°C et +60°C. La réaction s'effectue de préférence en utilisant un composé de formule (III) dans laquelle Hal = Cl.

15 Selon une variante du procédé et lorsque R₅ représente un groupe éthylamino, un groupe diméthylamino ou un radical azétidin-1-yle et W représente un atome d'oxygène :

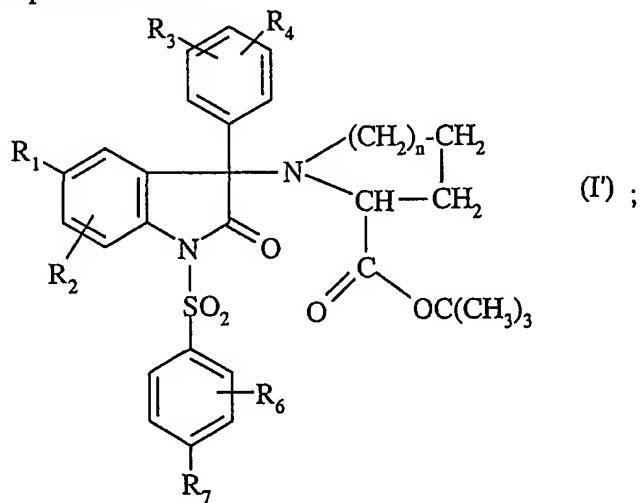
20 a) on fait réagir, en présence d'une base, un composé de formule :



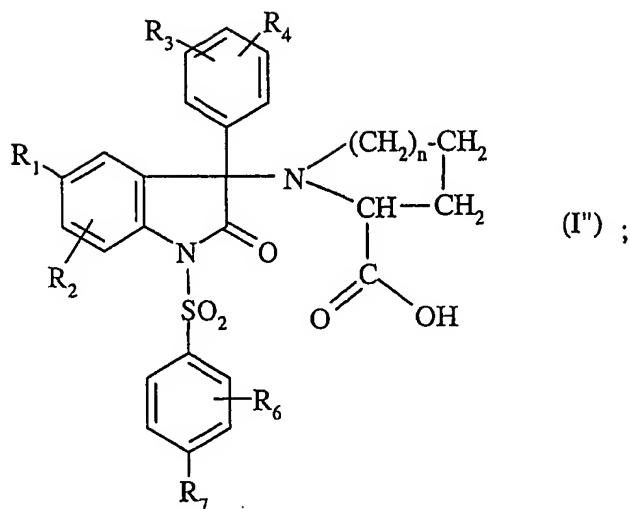
dans laquelle n , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un halogénure de formule :



5 dans laquelle R_6 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I), pour obtenir un composé de formule :



b) on hydrolyse par action d'un acide le composé de formule (I') pour obtenir un composé de formule :



c) on fait réagir le composé de formule (I'') avec l'éthylamine, la diméthylamine ou l'azétidine.

5 A l'étape a), la réaction entre le composé de formule (II') et l'halogénure de formule (III) s'effectue comme précédemment décrit pour le procédé selon l'invention.

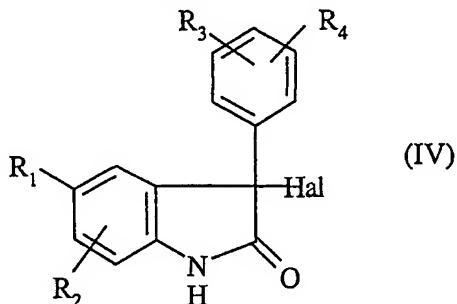
Le composé de formule (I') ainsi obtenu est hydrolysé, à l'étape b) par un acide fort tel que l'acide chlorhydrique dans un solvant inerte tel que le dioxane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

10 A l'étape c), la réaction entre le composé de formule (I'') et l'éthylamine, la diméthylamine ou l'azétidine s'effectue en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxy tris(diméthylamino)phosphonium ou le benzotriazol-1-yloxy tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N,N-diisopropyléthylamine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofurane ou un mélange de ces solvants, et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

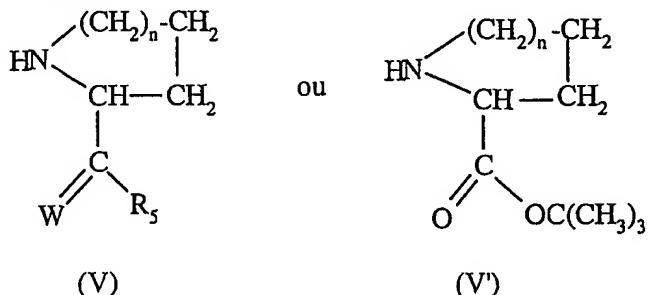
15 De façon particulière, un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un hydroxy se prépare par réaction d'un composé de formule (II) dans laquelle R_3 représente un groupe benzyloxy avec un composé de formule (III) selon le procédé de l'invention. Le composé ainsi obtenu est ensuite déprotégé selon la méthode décrite dans Chem. Pharm. Bull., 1978, 26 (8), 2562-2564 pour obtenir le composé de formule (I) attendu.

20 Les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel et purifiés selon les méthodes classiques, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

Les composés de formule (II) ou (II') se préparent par réaction d'un composé 3-halogéno-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one de formule :



5 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour un composé de formule (I) et
Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome, avec un
composé de formule :



10 dans laquelle n, W et R₅ sont tels que définis pour un composé de formule (I). La réaction s'effectue en l'absence ou en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine ou la triéthylamine, dans un solvant inert tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrahydrofurane, le méthanol ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant. En l'absence de base, la réaction s'effectue en utilisant un excès du composé de formule (V) ou (V').

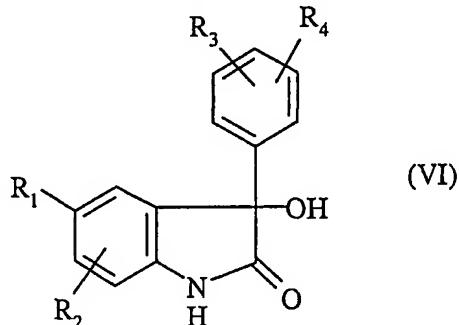
15 Les composés de formule (III) sont connus ou préparés par des méthodes connues telles que celles décrites dans EP-0 469 984 B et WO 95/18105. Par exemple, les composés de formule (III) peuvent être préparés par halogénéation des acides benzènesulfoniques correspondants ou de leurs sels, par exemple de leurs sels de sodium ou de potassium. La réaction s'effectue en présence d'un agent halogénant tel que l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de thionyle, le trichlorure de phosphore, le tribromure de phosphore ou le pentachlorure de phosphore, sans solvant ou dans un solvant inerte tel qu'un hydrocarbure halogéné ou le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre -10°C et 200°C.

20

Le chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle est préparé selon J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008. Le chlorure de 3,4-diméthoxybenzènesulfonyle est commercial, ou préparé selon J. Med. Chem., 1977, 20 (10), 1235-1239.

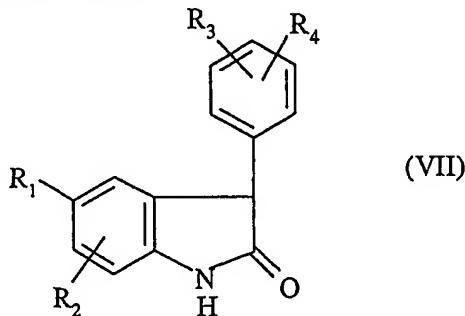
5 Les composés de formule (IV) sont connus et se préparent selon des méthodes connues telles que celles décrites dans WO 95/18105.

Par exemple, on transforme un composé de formule :



10 dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis pour un composé de formule (I), en un composé de formule (IV) dans laquelle Hal = Cl par action du chlorure de dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

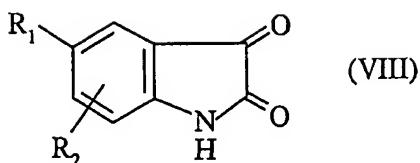
Selon un autre exemple de préparation des composés de formule (IV), on transforme un composé de formule :



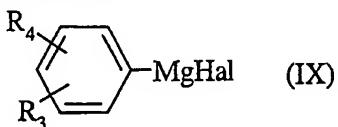
15 dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis pour un composé de formule (I), en un composé de formule (IV) dans laquelle Hal = Br au moyen d'un agent d'halogénéation comme le brome selon le procédé décrit dans Farm. Zh.(Kiev), 1976, 5, 30-33.

20 Les composés de formule (VI) sont connus et se préparent selon des méthodes connues telles que celles décrites dans WO 95/18105.

Par exemple, on prépare un composé de formule (VI) par réaction d'un dérivé de 1*H*-indole-2,3-dione de formule :

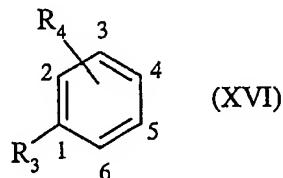


dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un dérivé organomagnésien de formule :



5 dans laquelle R₃ et R₄ sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome ou l'iode, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

10 On peut également préparer un composé de formule (VI) dans laquelle R₃ est tel que défini pour un composé de formule (I) et est en position -2- du phényle et R₄, différent de l'hydrogène, est en position -3- ou -6- du phényle, par réaction d'un composé de formule :



15 dans laquelle R₃ est tel que défini pour un composé de formule (I) et R₄ est en position -2- ou -5- du phényle, avec un dérivé du lithium tel que le n-butyllithium, puis l'intermédiaire lithié ainsi obtenu est mis en réaction avec un composé de formule (VIII). La réaction s'effectue dans un solvant tel que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, l'hexane ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre -70°C et la température ambiante.

20 Les dérivés de 1H-indole-2,3-dione (VIII) sont commerciaux ou se préparent selon les méthodes décrites dans Tetrahedron Letters, 1998, 39, 7679-7682 ; Tetrahedron Letters, 1994, 35, 7303-7306 ; J. Org. Chem., 1977, 42 (8), 1344-1348 ; J. Org. Chem., 1952, 17, 149-156 ; J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2697-2703 ; Organic Synthèses, 1925, V, 71-74 et Advances in Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky and A.J. Boulton, Academic Press, New-York, 1975, 18, 2-58.

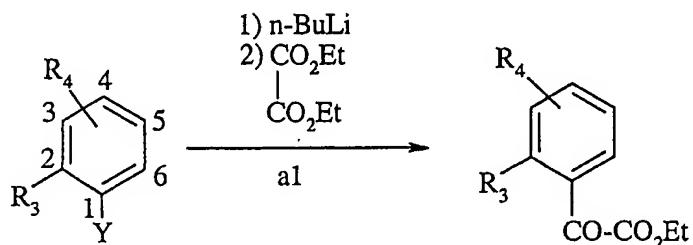
25 Les dérivés organomagnésiens (IX) sont préparés selon les méthodes classiques bien connues de l'homme de l'art.

On peut également préparer un composé de formule (VI), par oxydation par l'air d'un composé de formule (VII) en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium et en présence de diméthylsulfure.

5 De façon particulière, on peut préparer les composés de formule (VI) dans laquelle R₃ est en position -2 du phényle et R₃ = (C₁-C₂)alcoxy et R₄ = H, ou bien R₃ = R₄ = (C₁-C₂)alcoxy avec R₄ en position -3 ou -6 du phényle, R₂ est différent d'un atome d'halogène et R₁ est tel que défini pour un composé de formule (I), en suivant le procédé décrit dans le SCHEMA 1.

SCHEMA 1

10

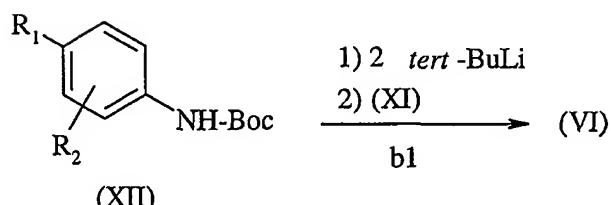


(X) : R₃ = (C₁-C₂)alcoxy, R₄ = H ; (XI)

R₃ = R₄ = (C₁-C₂)alcoxy avec

R₄ en position -3 ou -6 ;

Y = H ou Br.



15

A l'étape a1 du SCHEMA 1, on fait d'abord réagir un composé de formule (X) avec un dérivé du lithium tel que le n-butyllithium, en l'absence ou en présence d'une base telle que la N, N, N', N'-tétraméthyléthylénediamine, puis l'intermédiaire lithié ainsi obtenu est mis en réaction avec l'oxalate de diéthyle pour donner le composé de formule (XI). La réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, l'hexane ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre -70°C et la température ambiante.

20

A l'étape b1, on fait d'abord réagir un composé de formule (XII) avec deux équivalents d'un dérivé du lithium tel que le *tert*-butyllithium, puis l'intermédiaire lithié ainsi obtenu est mis en réaction avec le composé de formule (XI) pour donner le

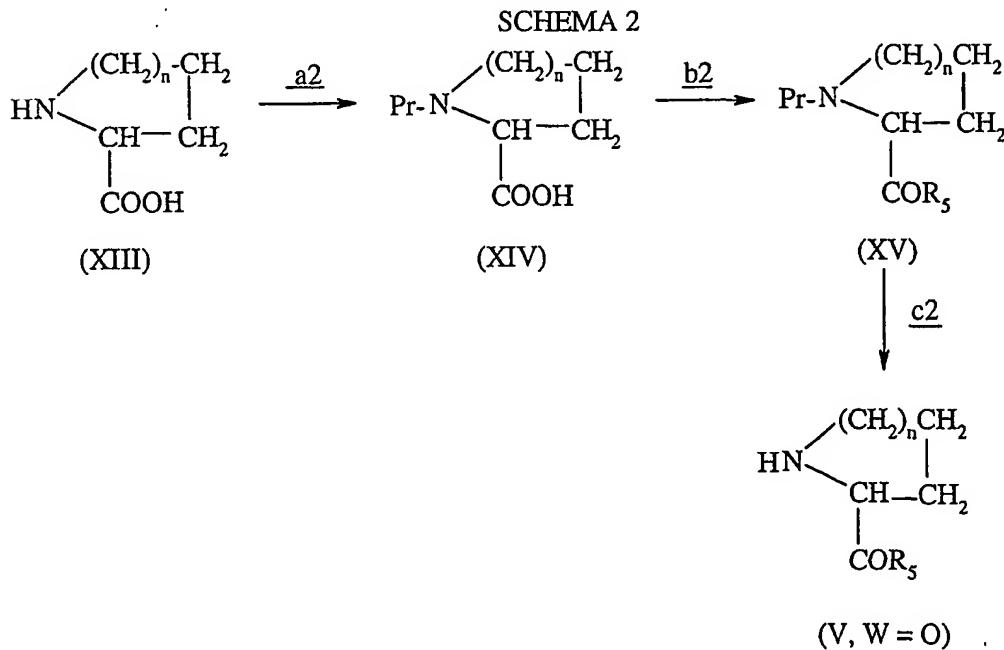
composé de formule (VI) attendu. La réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le pentane ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre -70°C et la température ambiante.

5 Les composés de formule (X) sont commerciaux ou synthétisés de manière classique.

Les composés de formule (XII) sont préparés par réaction des dérivés de l'aniline correspondants avec du di-*tert*-butyldicarbonate selon les méthodes classiques.

10 Les composés de formule (VII) sont connus et se préparent selon des méthodes connues telles que celles décrites dans WO 95/18105 ou dans J. Org. Chem., 1968, 33, 1640-1643.

15 Les composés de formule (V) sont connus ou se préparent selon des méthodes connues. Ainsi, par exemple, les composés de formule (V) dans laquelle W représente un atome d'oxygène et R₅ représente un groupe éthylamino, diméthylamino ou un radical azétidin-1-yle se préparent selon le SCHEMA 2 ci-après dans lequel Pr représente un groupe N-protecteur, en particulier le *tert*-butoxycarbonyle ou le 9-fluorénylméthoxycarbonyle et n est tel que défini pour un composé de formule (I).



20 A l'étape a2 du SCHEMA 2, on protège l'atome d'azote du composé de formule (XIII) selon les méthodes classiques pour obtenir un composé de formule (XIV). Parmi les composés de formule (XIV), certains sont commerciaux.

5 L'acide (XIV) est mis en réaction à l'étape b2 avec l'éthylamine, la diméthylamine ou l'azétidine selon les méthodes classiques du couplage peptidique pour donner le composé de formule (XV), qui est déprotégé à l'étape c2, selon les méthodes connues, pour donner le composé de formule (V) attendu. En particulier, lorsque Pr représente un groupe 9-fluorénylméthoxycarbonyle, on effectue la déprotection en utilisant la méthode décrite dans Synthetic Communications, 1994, 24 (2), 187-195.

10 Les composés de formule (V) dans laquelle R₅ représente un (C₁-C₂)alcoxy ou les composés de formule (V') sont connus ou se préparent selon des méthodes connues comme, par exemple, par réaction d'estérification à partir des acides de formule (XIII).

15 Les acides de formule (XIII) sont commerciaux.

15 Les composés de formule (V) dans laquelle W représente un atome de soufre se préparent à partir des composés de formule (V) correspondants dans laquelle W représente un atome d'oxygène, N-protégé sur l'atome d'azote, en utilisant les méthodes décrites dans J. Med. Chem., 1989, 2178-2199 en particulier par réaction avec le réactif de Lawesson (2,4-bis(4-méthoxyphényl)-1,3-dithia-2,4-diphosphétane-2,4-disulfure ou avec le pentasulfure de phosphore. Après une étape de déprotection de l'atome d'azote, on obtient le composé de formule (V) attendu.

20 Lorsque l'on souhaite préparer un composé de formule (I) optiquement pur, on fait réagir, de préférence, un composé de formule (II) ou (II') optiquement pur selon le procédé de l'invention ou la variante du procédé.

25 Les composés de formule (II) ou (II') optiquement purs se préparent par réaction du composé de formule (IV) racémique avec un composé de formule (V) ou (V') optiquement pur, puis séparation du mélange des diastéréoisomères selon les méthodes classiques, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

30 Alternativement, on peut faire réagir le mélange des diastéréoisomères du composé de formule (II) ou (II') et séparer le mélange des diastéréoisomères du composé de formule (I) ainsi obtenu.

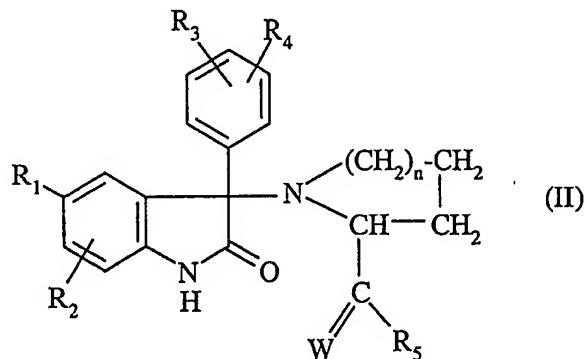
35 Au cours de l'une quelconque des étapes de préparation des composés de formule (I) ou des composés intermédiaires de formule (II), (II'), (IV), (V), (V') ou (VI), il peut être nécessaire et/ou souhaitable de protéger les groupes fonctionnels réactifs ou sensibles, tels que les groupes amine, hydroxyle ou carboxy, présents sur l'une quelconque des molécules concernées. Cette protection peut s'effectuer en utilisant les groupes protecteurs conventionnels, tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed. Plenum Press, 1973, dans Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene et P.G.M. Wutts, Ed. John Wiley et sons, 1991 ou dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag. L'élimination

des groupes protecteurs peut s'effectuer à une étape ultérieure opportune en utilisant les méthodes connues de l'homme de l'art et qui n'affectent pas le reste de la molécule concernée.

5 Les groupes N-protecteurs éventuellement utilisés sont les groupes N-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que par exemple le groupe *tert*-butoxycarbonyle, fluorénylméthoxycarbonyle, benzyle, benzhydrylidène ou benzyloxycarbonyle.

Les composés de formule (II) sont nouveaux et font partie de l'invention.

10 Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- n est 1 ou 2 ;
- W représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- R₁ représente un atome d'halogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ; un radical trifluorométhoxy ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ;
- ou bien R₂ est en position -6- du cycle indol-2-one et R₁ et R₂ ensemble représentent le radical bivalent triméthylène ;
- R₃ représente un atome d'halogène ; un hydroxy ; un (C₁-C₂)alkyle ; un (C₁-C₂)alcoxy ; un radical trifluorométhoxy ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un (C₁-C₂)alkyle ; un (C₁-C₂)alcoxy ;
- ou bien R₃ est en position -2- du phényle, R₄ est en position -3- du phényle et R₃ et R₄ ensemble représentent le radical méthylènedioxy ;
- R₅ représente un groupe éthylamino ; un groupe diméthylamino ; un radical azétidin-1-yle ; un (C₁-C₂)alcoxy ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme d'isomères optiquement purs ou sous forme de mélange de diastéréoisomères ou sous forme de mélange racémique.

5 Les sels des composés de formule (II) comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (II) tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, l'oxalate, le maléate, le succinate, le fumarate, le citrate, l'acétate.

10 Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, ou de carbone ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium, ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligand de récepteurs.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études biochimiques.

15 L'affinité des composés de formule (I) selon l'invention pour les récepteurs V_{1b} de l'arginine-vasopressine a été déterminée *in vitro* en utilisant la méthode décrite par Y. DE KEYSER et al., *Febs Letters*, 1994, 356, 215-220. Cette méthode consiste à étudier *in vitro* le déplacement de l'arginine-vasopressine tritiée ([³H]-AVP) aux récepteurs V_{1b} présents sur des préparations membranaires adénohypophysaires ou cellulaires portant les récepteurs V_{1b} de rat ou humains. Les concentrations inhibitrices de 50 % (CI₅₀) de la fixation de l'arginine-vasopressine tritiée des composés selon l'invention sont faibles et varient de 10⁻⁷ à 10⁻⁹M.

20 25 L'affinité des composés de formule (I) selon l'invention pour les récepteurs V_{1a} de l'arginine-vasopressine a été déterminée *in vitro* en utilisant la méthode décrite par M. THIBONNIER et al., *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 3304-3310. Cette méthode consiste à étudier *in vitro* le déplacement de l'arginine-vasopressine tritiée ([³H]-AVP) aux récepteurs V_{1a} présents sur des préparations membranaires ou cellulaires portant les récepteurs V_{1a} de rat ou humains. Parmi les composé de formule (I), certains présentent aussi une affinité pour les récepteurs V_{1a} de l'arginine-vasopressine avec des CI₅₀ qui varient de 10⁻⁷ à 10⁻⁹M.

30 35 L'affinité des composés de formule (I) selon l'invention pour les récepteurs V₂ de la vasopressine a également été étudiée (méthode décrite par M. Birnbaumer et al., *Nature (Lond.)*, 1992, 357, 333-335). Les composés étudiés sont peu ou pas affins pour les récepteurs V₂ avec des CI₅₀ généralement supérieures à 10⁻⁶M.

Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs de compositions pharmaceutiques, dont la toxicité est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments.

5 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), de leurs solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie où l'arginine-vasopressine et/ou ses récepteurs V_{1b} ou à la fois ses récepteurs V_{1b} et ses récepteurs V_{1a} sont impliqués.

10 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), de leurs solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter les pathologies du système cardio-vasculaire, du système nerveux central, du système rénal, du système gastrique ainsi que les cancers du poumon à petites cellules, l'obésité, le diabète de type II, la résistance à l'insuline, l'hypertriglycéridémie, l'athérosclérose, le syndrome de Cushing, toutes pathologies consécutives au stress et les états de stress chroniques.

15 Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés, chez l'homme ou chez l'animal, dans le traitement ou la prévention de différentes affections vasopressine-dépendantes tels que les affections cardiovasculaires, comme l'hypertension, l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde, ou le vasospasme coronaire, en particulier chez le fumeur, la maladie de Raynaud, les angines instables et PTCA (de l'anglais percutaneous transluminal coronary angioplasty), l'ischémie cardiaque, les dérèglements de l'hémostase ; les affections du système nerveux central comme la migraine, le vasospasme cérébral, l'hémorragie cérébrale, les oedèmes cérébraux, la dépression, l'anxiété, le stress, le trouble obsessionnel-compulsif, les attaques de panique, les états psychotiques, les troubles de la mémoire par exemple ; les affections du système rénal comme le vasospasme rénal, la nécrose du cortex rénal, le diabète insipide néphrogénique ; les affections du système gastrique comme le vasospasme gastrique, l'hépatocirrhose, les ulcères, la pathologie des vomissements, par exemple la nausée y compris la nausée due à une chimiothérapie, le mal des transports ; la néphropathie diabétique. Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement des troubles du comportement sexuel ; chez la femme, les composés selon l'invention peuvent être utilisés pour traiter la dysménorrhée ou le travail prématuré. On peut également utiliser les composés selon l'invention dans le traitement des cancers pulmonaires à petites cellules ; des encéphalopathies hyponatrémiques ; du syndrome pulmonaire, de la maladie de Ménière ; du glaucome, de la cataracte ; de l'obésité ; du diabète de type II ; de l'athérosclérose ; du syndrome de Cushing ; de la résistance à l'insuline ; de l'hypertriglycéridémie ; dans les traitements post-opératoires, notamment après une chirurgie abdominale.

Les composés selon l'invention peuvent aussi être utilisés dans le traitement ou la prévention de toutes les pathologies consécutives au stress comme la fatigue et ses syndromes, les désordres ACTH dépendants, les troubles cardiaques, la douleur, les modifications de la vidange gastrique, de l'excrétion fécale (colite, syndrome du colon irritable, maladie de Crohn), de la sécrétion acide, l'hyperglycémie, l'immunosuppression, les processus inflammatoires (arthrite rhumatoïde et ostéoarthrite), les infections multiples, les cancers, l'asthme, le psoriasis, les allergies et les désordres neuropsychiatriques variés tel que l'anorexie nerveuse, la boulimie, les troubles de l'humeur, la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil, les états de panique, les phobies, l'obsession, les troubles de la perception de la douleur (fibromyalgie), les maladies neurodégénératrices (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, maladie d'Huntington), la dépendance à une substance, le stress hémorragique, les spasmes musculaires, l'hypoglycémie. Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement ou la prévention des états de stress chronique comme l'immunodépression, les troubles de la fertilité, les dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés comme psychostimulants, provoquant l'augmentation de l'éveil, la réactivité émotionnelle face à l'environnement et facilitant l'adaptation.

Les composés de formule (I) ci-dessus, leurs solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,1 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Pour leur utilisation comme médicaments, les composés de formule (I) sont généralement administrés en unités de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports

pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes 5 d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés ou de 10 gélules, on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un mélange d'excipients pharmaceutiques qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, le phosphate dicalcique, de liants comme par exemple la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylméthylcellulose, des délitant comme la polyvinylpyrrolidone réticulée, la carboxyméthylcellulose réticulée, des agents 15 d'écoulement comme la silice, le talc, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhenate de glycérol, le stéaryl fumarate de sodium.

Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium, le polysorbate 80, le poloxamer 188 peuvent être ajoutés à la formulation.

Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud (hot-melt).

20 Les comprimés peuvent être nus ou dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriés.

Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

25 Les gélules peuvent être molles ou dures, pelliculées ou non de manière à avoir une activité flash, prolongée ou retardée (par exemple par une forme entérique).

Elles peuvent contenir non seulement une formulation solide formulée comme précédemment pour les comprimés mais aussi des liquides ou des semi-solides.

30 Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

35 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

5 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol.

10 Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80 ou le poloxamer 188. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

15 Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres, des sprays.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif peuvent être en solution alcoolique, des sprays.

20 Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane, des substituts des fréons ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

25 Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple, α , β , γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

30 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

35 Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires,

gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,1 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 0,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

5 Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

10 Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des composés de formule (I), de leurs solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

15 Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention.

Ainsi, selon la présente invention, on peut préparer des compositions pharmaceutiques contenant un composé selon l'invention associé à un composé agissant sur les récepteurs du CRF.

20 Les composés selon l'invention pourront également être utilisés pour la préparation de compositions à usage vétérinaire.

Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toute fois la limiter.

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique

25 éther iso : éther diisopropylique

DMF : N,N-diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

30 TMEDA : N, N, N', N'- tétraméthylèthylènediamine

DIPEA : diisopropyléthylamine

TFA : acide trifluoroacétique

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

Cbz : benzyloxycarbonyle

35 Bzl : benzyle

BOP : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate

PyBOP : benzotriazol-1-yloxytritypyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

DCC : 1,3-dicyclohexylcarbodiimide

5 HOBT : 1-hydroxybenzotriazole hydrate

Ether éthylique : solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique

F : point de fusion

TA : température ambiante

Eb : température d'ébullition

10 CLHP : chromatographie liquide haute performance.

Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN ^1H) sont enregistrés à 200 MHz dans du DMSO- d_6 , en utilisant le pic du DMSO- d_6 comme référence. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Les signaux observés sont exprimés ainsi : s: singulet ; se : singulet élargi ; d : doublet ; d.d : doublet dédoublé ; t : triplet ; td : triplet dédoublé ; q : quadruplet ; m : massif ; mt : multiplet.

PREPARATIONS

Préparations des composés de formule (IV).

Préparation 1.1

20 3,5-Dichloro-3-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one.

(IV) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2-\text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; Hal = Cl.

A) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit dans WO 95/18105. On prépare une solution de bromure de 2-méthoxyphénylmagnésium à partir de 16 g de magnésium dans 35 ml d'éther et d'une solution de 124 g de 1-bromo-2-méthoxybenzène dans 175 ml d'éther. On ajoute, en goutte à goutte, sous atmosphère d'argon, cette solution à un mélange de 30 g de 5-chloro-1H-indole-2,3-dione dans 250 ml de THF, préalablement refroidi au bain de glace, puis laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. Après 1 heure d'agitation à TA, on verse lentement le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH_4Cl et évapore le THF sous vide. On essore le précipité formé et le lave à l'éther iso. On obtient 42 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

B) 3,5-Dichloro-3-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit dans WO 95/18105. On refroidit à 0°C un mélange de 9 g du composé obtenu à l'étape précédente et 3,74 ml de pyridine dans 100 ml de DCM, ajoute, en goutte à goutte et en 3 minutes, une

solution de 3,45 ml de chlorure de thionyle dans 3 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel et évapore le DCM sous vide à TA. On essore le précipité formé, le lave quatre fois à l'eau puis à l'éther iso froid et le sèche. On obtient 8,8 g du produit attendu.

5 Préparation 1.2

3,5-Dichloro-3-(2-éthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₂CH₃ ; R₄ = H ; Hal = Cl.

A) 1-Bromo-2-éthoxybenzène.

10 On chauffe 2 heures à reflux un mélange de 17,5 g de 2-bromophénol, 66 ml de sulfate de diéthyle et 170 ml d'une solution de NaOH à 10%. Après refroidissement du mélange réactionnel à TA, on extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH 2N, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 19,6 g du produit attendu.

B) 5-Chloro-3-(2-éthoxyphényl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

15 On prépare une solution de bromure de 2-éthoxyphénylmagnésium à partir de 2,2 g de magnésium dans 10 ml d'éther et d'une solution de 16,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml d'éther. On ajoute, en goutte à goutte et sous atmosphère d'azote, cette solution à un mélange de 5 g de 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione dans 20 ml de THF, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 35°C. Après 2 heures d'agitation à TA, on verse le mélange réactionnel sur 200 ml d'HCl 2N, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide les solvants. On reprend le résidu dans l'éther iso à chaud et laisse en cristallisation. On essore le produit cristallisé formé, le lave à l'éther iso et le sèche. On obtient 5,7 g du produit attendu, F = 251°C.

20 C) 3,5-Dichloro-3-(2-éthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

25 A un mélange de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente et 2 ml de pyridine dans 50 ml de DCM, on ajoute, à TA, 1 ml de chlorure de thionyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On chromatographie le mélange réactionnel sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 2,4 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 198°C.

30 Préparation 1.3

3,5-Dichloro-3-(3-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 3-OCH₃ ; R₄ = H ; Hal = Cl.

A) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(3-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

35 On prépare une solution de bromure de 3-méthoxyphénylmagnésium à partir de 3,5 g de magnésium dans 10 ml de THF et d'une solution de 25 g de 1-bromo-3-

5 méthoxybenzène dans 40 ml de THF. On ajoute, en goutte à goutte et sous atmosphère d'azote, cette solution à un mélange de 8 g de 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione dans 50 ml de THF, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 40°C, puis chauffe 1 heure à reflux. On refroidit le mélange réactionnel à TA, le verse sur une solution saturée de NH₄Cl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 9,1 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso à chaud, F = 212°C.

B) 3,5-Dichloro-3-(3-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

10 On refroidit à une température inférieure à 10°C un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 2 ml de pyridine dans 20 ml de DCM, ajoute, en goutte à goutte, une solution de 1,65 ml de chlorure de thionyle dans 10 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 3,1 g du produit attendu, F = 170°C.

15 Préparation 1.4

3,5-Dichloro-3-(4-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 4-OCH₃ ; R₄ = H ; Hal = Cl.

A) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

20 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la Préparation 1.3 à partir de 3,5 g de magnésium, 25 g de 1-bromo-4-méthoxybenzène, 50 ml de THF et d'un mélange de 8 g de 5-chloro-1*H*-indol-2,3-dione dans 50 ml de THF. On obtient 9,3 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso à chaud, F = 202°C.

25 B) 3,5-Dichloro-3-(4-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

30 A un mélange de 2,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1 ml de pyridine dans 30 ml de DCM, on ajoute 0,9 ml de chlorure de thionyle à une température inférieure à 20°C et laisse 15 minutes sous agitation. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et utilise cette solution telle quelle aux Préparations 3.9 et 3.10.

35 Préparation 1.5

3,5-Dichloro-3-(2,3-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = 3-OCH₃ ; Hal = Cl.

A) 2-(2,3-Diméthoxyphényl)-2-oxoacétate d'éthyle.

35 On refroidit à -40°C un mélange de 27,6 g de 1,2-diméthoxybenzène dans 160 ml d'éther, ajoute, goutte à goutte, 250 ml d'une solution 1,6 M de n-butyllithium dans

l'hexane, puis laisse 24 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On refroidit le mélange réactionnel à -20°C, ajoute rapidement 136 ml d'oxalate de diéthyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. Après 30 minutes d'agitation à TA, on verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH₄Cl, décante, extrait la phase aqueuse à l'éther, lave les phases organiques jointes deux fois à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide les solvants. On élimine l'oxalate de diéthyle en excès par distillation sous vide (Eb=90°C sous 2400Pa). On chromatographie le produit brut résultant sur gel de silice en éluant par le mélange heptane/éther iso (90/10 ; v/v). On obtient 25 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

10 B) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(2,3-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.
a) 4-Chlorophénylcarbamate de *tert*-butyle.
On laisse 24 heures sous agitation à TA un mélange de 12,7 g de 4-chloroaniline et 22 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 60 ml de dioxane. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu au pentane, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 22,5 g du produit attendu.

15 20 b) On refroidit à -40°C, sous atmosphère d'azote sec, un mélange de 11,4 g de 4-chlorophénylcarbamate de *tert*-butyle dans 100ml d'éther, ajoute, goutte à goutte, 80 ml d'une solution 1,5 M de *tert*-butyllithium dans le pentane et laisse 3 heures sous agitation à -20°C. On refroidit le mélange réactionnel à -40°C, ajoute, en une heure, une solution de 14 g du composé obtenu à l'étape A dans 50 ml de THF et laisse 4 jours sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH₄Cl, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 10,2 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

25 C) 3,5-Dichloro-3-(2,3-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.
A un mélange de 2 g du composé obtenu à l'étape B dans 50 ml de DCM on ajoute, à TA, 0,8 ml de pyridine puis 1,2 ml de chlorure de thionyle et laisse sous agitation jusqu'à dissolution. On lave le mélange réactionnel par une solution d'HCl 1N, puis deux fois à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 1,2 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

30 35 Préparation 1.6
3,5-Dichloro-3-(2,4-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.
(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = 4-OCH₃ ; Hal = Cl.
A) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(2,4-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one

On prépare une solution de bromure de 2,4-diméthoxyphénylmagnésium à partir de 2,2 g de magnésium dans 10 ml de THF et d'une solution de 18 g de 1-bromo-2,4-diméthoxybenzène dans 40 ml de THF. On ajoute, en goutte à goutte, cette solution à un mélange de 5 g de 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione dans 50 ml de THF à une température de 30°C, puis chauffe 2 heures à reflux. On refroidit le mélange réactionnel à TA, le verse sur une solution saturée de NH₄Cl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 7,2 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso à chaud.

5 B) 3,5-Dichloro-3-(2,4-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.
On refroidit à une température inférieure à 10°C un mélange de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,4 ml de pyridine dans 20 ml de DCM, ajoute, en goutte à goutte, 0,45 ml de chlorure de thionyle et laisse 15 minutes sous agitation. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et utilise cette solution telle quelle aux Préparations 3.13 et 3.14.

10 15 Préparation 1.7
3,5-Dichloro-3-(2,5-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.
(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = 5-OCH₃ ; Hal = Cl.
A) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(2,5-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.
On prépare une solution de bromure de 2,5-diméthoxyphénylmagnésium à partir de 2,2 g de magnésium, 18 g de 1-bromo-2,5-diméthoxybenzène et 50 ml d'éther. On ajoute, en goutte à goutte, cette solution à un mélange de 5 g de 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione dans 50 ml de THF à une température inférieure à 30 °C, puis chauffe 3 heures à reflux. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur une solution d'HCl 1N, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 7,1 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso à chaud.

20 25 B) 3,5-Dichloro-3-(2,5-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.
On refroidit à une température inférieure à 20°C un mélange de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,2 ml de pyridine dans 50 ml de DCM, ajoute 0,8 ml de chlorure de thionyle et laisse 1 heure sous agitation. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 1,9 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

30 35 Préparation 1.8
3,5-Dichloro-3-(2,6-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.
(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = 6-OCH₃ ; Hal = Cl.

A) 2-(2,6-Diméthoxyphényl)-2-oxoacétate d'éthyle

On refroidit à une température inférieure à 10°C un mélange de 28 g de 1,3 diméthoxybenzène et 24,3 g de TMEDA dans 400 ml d'hexane, ajoute, en goutte à goutte, 132 ml d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane et laisse 30 minutes sous agitation. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C, ajoute, en 15 minutes, 140 ml d'oxalate de diéthyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur un mélange d'une solution concentrée d'HCl et de glace, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On élimine l'oxalate de diéthyle en excès par distillation sous vide (Eb = 90°C sous 2400 Pa). On chromatographie le produit brut résultant sur gel de silice en éluant à l'heptane puis au DCM. On obtient 34,5 g du produit attendu.

B) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(2,6-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

On refroidit à -40°C un mélange de 28,5 g de 4-chlorophénylcarbamate de *tert* - butyle (obtenu à l'étape Ba) de la Préparation 1.5) dans 300 ml d'éther, ajoute, goutte à goutte, 191 ml d'une solution 1,5M de *tert*-butyllithium dans le pentane et laisse 3 heures sous agitation à -20°C. On refroidit le mélange réactionnel à -60°C, ajoute, goutte à goutte, une solution de 34,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de THF et laisse 48 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH₄Cl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/McOH (99/1 ; v/v). On obtient 8,7 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 182°C.

C) 3,5-Dichloro-3-(2,6-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

A un mélange de 4 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,8 ml de pyridine dans 250 ml de DCM, on ajoute 1 ml de chlorure de thionyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,8 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

Préparation 1.9

3,5-Dichloro-3-(3,5-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 3-OCH₃ ; R₄ = 5-OCH₃ ; Hal = Cl.

A) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(3,5-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la Préparation 1.6 à partir de 1,2 g de magnésium, 9,5 g de 1-bromo-3,5-diméthoxybenzène, 50 ml de THF et d'une solution de 3 g de 5-chloro-1*H*-indole-2,3-

dione dans 50 ml de THF. On obtient 3,2 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 191°C.

B) 3,5-Dichloro-3-(3,5-diméthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

On refroidit à une température inférieure à 20°C un mélange de 3,2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,7 ml de pyridine dans 100 ml de DCM, ajoute 0,7 ml de chlorure de thionyle et laisse 15 minutes sous agitation. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,4 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 157°C.

10 Préparation 1.10

3,5-Dichloro-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ + R₄ = 2,3-O-CH₂-O- ; Hal = Cl.

A) 4-Bromo-1,3-benzodioxole

On prépare ce composé selon le procédé décrit dans Tetrahedron Lett., 1995, 36, 6413-6414.

B) 5-Chloro-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

On prépare une solution de bromure de 1,3-benzodioxol-4-ylmagnésium à partir de 0,85 g de magnésium dans 10 ml de THF et d'une solution de 6,7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml de THF. On ajoute, en goutte à goutte et à une température inférieure à 40°C, cette solution à un mélange de 3 g de 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione dans 50 ml de THF puis laisse une heure sous agitation. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH₄Cl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,12 g du produit attendu après cristallisation dans le DCM, F = 271°C.

25 C) 3,5-Dichloro-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

A un mélange de 1,1 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,4 ml de pyridine dans 20 ml de DCM, on ajoute, à une température inférieure à 25°C, 0,3 ml de chlorure de thionyle et laisse 30 minutes sous agitation. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,62 g du produit attendu après cristallisation dans le DCM, F = 241°C.

30 Préparation 1.11

3,5-Dichloro-3-(2-trifluorométhoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCF₃ ; R₄ = H ; Hal = Cl.

35 A) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(2-trifluorométhoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

A un mélange de 2,8 g de magnésium dans 20 ml d'éther on ajoute, en goutte à goutte, une solution de 25 g de 1-bromo-2-trifluorométhoxybenzène dans 130 ml d'éther, en maintenant le reflux lorsque celui-ci a démarré. A la fin de l'addition on chauffe une heure à reflux. On ajoute ensuite, à une température inférieure à 40°C, un mélange de 7,5 g de 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione dans 100 ml de THF puis chauffe à reflux pendant une heure. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur un mélange glace/HCl concentré, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau par une solution de NaOH 1N, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 6,5 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso (20/80 ; v/v), F = 214°C.

10 B) 3,5-Dichloro-3-(2-trifluorométhoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

A un mélange de 2,7 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1 ml de pyridine dans 20 ml de DCM, on ajoute, à une température inférieure à 20°C, 0,7 ml de chlorure de thionyle et laisse une heure sous agitation. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,8 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 185°C.

Préparation 1.12

3-Bromo-5-chloro-3-(2-fluorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

20 (IV) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-F ; R₄ = H ; Hal = Br.

A) Acide DL-2-fluoromandélique.

On prépare ce composé selon le procédé décrit dans J. Org. Chem., 1968, 33, 2565-2566. On peut également préparer ce composé en suivant le mode opératoire ci-après. On refroidit à une température inférieure à 10°C, un mélange de 17,4 g de 2-fluorobenzaldéhyde et de 9,6 g de cyanure de potassium dans 30 ml d'éther, ajoute, en 30 minutes, 15 ml d'HCl concentré et laisse 2 heures sous agitation à TA. Après décantation, on sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le produit brut ainsi obtenu dans 20 ml d'HCl concentré et chauffe à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement à TA, on extrait le mélange réactionnel à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 17,5 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

30 B) N-p-chlorophényl-DL-2-fluoromandélamide

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 17,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 13 g de p-chloroaniline dans 100 ml de 1,2-dichlorobenzène en éliminant l'eau formée à l'aide d'un appareil de Dean-Stark. Après refroidissement à TA, on laisse en cristallisation. On essore le précipité formé, le dissout dans l'AcOEt,

lave deux fois la phase organique par une solution d'HCl 4N, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 16,2 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

C) 5-Chloro-3-(2-fluorophényl)-1,3-dihydroindol-2-one

5 A un mélange de 64 ml d' H_2SO_4 concentré (95%) et 16 ml d'acide sulfurique fumant (oléum à 30%), on ajoute à TA 16,1 g du composé obtenu à l'étape précédente puis laisse 8 heures sous agitation. On verse le mélange réactionnel sur une mélange de glace/eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 12,2 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

10 D) 3-Bromo-5-chloro-3-(2-fluorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

A une solution de 4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de chloroforme, on ajoute, à TA et lentement, une solution de 0,78 ml de brome dans 20 ml de chloroforme. On concentre sous vide le mélange réactionnel et obtient 4 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

15 Préparation 1.13

3,5-Dichloro-3-(2-benzyloxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : $\text{R}_1 = \text{Cl}$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = 2\text{-OBzI}$; $\text{R}_4 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Cl}$.

A) 1-Bromo-2-benzyloxybenzène

20 On chauffe à reflux pendant 12 heures un mélange de 35 g de 1-bromo-2-hydroxybenzène, 30,5 g de chlorure de benzyle et 50 g de K_2CO_3 dans 500 ml d'acétone. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans un mélange eau/AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH 1N, à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide de solvant. On distille sous pression réduite l'huile résultante et obtient 50,3 g du produit attendu, $\text{E}_b = 155^\circ\text{C}$ sous 40 Pa.

25 B) 5-Chloro-3-(2-benzyloxyphényl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

30 A un mélange de 5,1 g de magnésium dans 20 ml de THF, on ajoute, en goutte à goutte, une solution de 50 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 80 ml de THF, en maintenant le reflux lorsque celui-ci a démarré. A la fin de l'addition on chauffe 3 heures à reflux. On ajoute ensuite cette solution, en goutte à goutte et à une température inférieure à 40°C , à un mélange de 13 g de 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione dans 100 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH_4Cl préalablement refroidie au bain de glace, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans l'éther iso et laisse

en cristallisation. On essore le précipité formé et le lave par de l'éther iso bouillant. On obtient 16,1 g du produit attendu, $F = 197^{\circ}\text{C}$.

C) 3,5-Dichloro-3-(2-benzyloxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

5 A une solution de 1,35 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,6 ml de pyridine dans 30 ml de DCM, on ajoute, à une température inférieure à 20°C , 0,4 ml de chlorure de thionyle et laisse 30 minutes sous agitation. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,18 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

Préparation 1.14

10 3,5-Dichloro-3-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2-\text{OCH}_3$; $R_4 = 6-\text{CH}_3$; Hal = Cl.

A) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-1,3-dihydro-2 *H*-indol-2-one.

15 On prépare une solution de bromure de 2-méthoxy-6-méthylphénylmagnésium à partir de 2,2 g de magnésium dans 10 ml de THF et d'une solution de 16 g de 1-bromo-2-méthoxy-6-méthylbenzène dans 40 ml de THF. On ajoute en goutte à goutte et à TA, cette solution à un mélange de 6 g de 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione dans 50 ml de THF, puis chauffe 1 heure à reflux. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur 200 ml d'une solution d'HCl 3N, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 5,7 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

20 B) 3,5-Dichloro-3-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

25 On refroidit à une température inférieure à 10°C un mélange de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1 ml de pyridine dans 20 ml de DCM, ajoute 1,3 g de chlorure de thionyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

Préparation 1.15

30 3-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)-5-trifluorométhoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : $R_1 = \text{OCF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2-\text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; Hal = Cl.

A) 3-Hydroxy-3-(2-méthoxyphényl)-5-trifluorométhoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

35 On prépare une solution de bromure de 2-méthoxyphénylmagnésium à partir de 1,9 g de magnésium dans 4 ml d'éther et d'une solution de 14,54 g de 1-bromo-2-méthoxybenzène dans 21 ml d'éther. On ajoute, goutte à goutte, sous atmosphère d'argon, cette solution à un mélange de 5 g de 5-trifluorométhoxy-1*H*-indole-2,3-dione dans 26 ml de THF, préalablement refroidi au bain de glace, puis chauffe à reflux de l'éther pendant 1 heure 30 minutes et laisse revenir à TA. On verse lentement le

mélange réactionnel sur une solution saturée de NH₄Cl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5 % de K₂CO₃, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,8 g du produit attendu.

5 B) 3-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)-5-trifluorométhoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

On refroidit à 0°C un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de DCM, ajoute 0,24 ml de pyridine, puis 0,22 ml de chlorure de thionyle et laisse 15 minutes sous agitation. On utilise cette solution telle quelle à la Préparation 3.30.

10 Préparation 1.16

3,5,6-Trichloro-3-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-Cl ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; Hal = Cl.

A) 5,6-Dichloro-1*H*-indole-2,3-dione.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit dans J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2697-2703 ou selon le mode opératoire décrit dans J. Org. Chem., 1952, 17, 149-156.

B) 5,6-Dichloro-3-hydroxy-3-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

20 A une suspension de 0,72 g de magnésium dans 15 ml d'éther contenant quelques cristaux d'iode, on ajoute, en goutte à goutte, 5,57 g de 1-bromo-2-méthoxybenzène, en maintenant le reflux lorsque celui-ci a démarré. A la fin de l'addition on chauffe 2 heures à reflux. On ajoute ensuite une suspension de 2,7 g de 5,6-dichloro-1*H*-indole-2,3-dione dans 30 ml de THF et chauffe à reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace/HCl concentré, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On tritue le résidu dans l'éther iso à chaud, essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 3 g du produit attendu.

25 C) 3,5,6-Trichloro-3-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

30 On refroidit au bain de glace une suspension de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de DCM, ajoute 0,56 ml de pyridine puis 0,5 ml de chlorure de thionyle. Après 1 heure sous agitation à TA, on dilue le mélange réactionnel par ajout de DCM, lave la phase organique à l'eau jusqu'à pH neutre, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,5 g du produit attendu sous forme de mousses que l'on utilise tel quel.

Préparation 1.17

35 3-Bromo-5,6-dichloro-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-Cl ; R₃ = 2-Cl ; R₄ = H ; Hal = Br.

A) N-3,4-dichlorophényl-DL-2-chloromandéamide.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la Préparation 1.12 à partir de 3,4-dichloroaniline et d'acide DL-2-chloromandélique, $F = 160-163^\circ\text{C}$.

5 B) 5,6-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydroindol-2-one.

On refroidit à 0°C un mélange de 53 ml d'acide sulfurique concentré et 12 ml d'acide sulfurique fumant (oléum à 30%) et ajoute par portions 13 g du composé obtenu à l'étape précédente. On laisse 24 heures sous agitation à TA, verse le mélange réactionnel dans l'eau et essore le précipité formé. On dissout le précipité dans de l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau jusqu'à $\text{pH} = 7$, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide en partie le solvant. On essore le produit cristallisé formé et recristallise dans le mélange THF/DCM/AcOEt. On obtient 1,3 g du produit attendu, $F = 198-201^\circ\text{C}$.

10 C) 3-Bromo-5,6-dichloro-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydroindol-2-one.

15 A une suspension de 1,95 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de chloroforme, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,32 g de brome dans 1 ml de chloroforme et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu au DCM et évapore sous vide le solvant. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau jusqu'à $\text{pH} = 7$, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide le solvant. On obtient le produit attendu après cristallisation dans le DCM, $F = 215-218^\circ\text{C}$.

20 Préparation 1.18

25 3-Bromo-4,5-dichloro-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 4\text{-Cl}$; $R_3 = 2\text{-Cl}$; $R_4 = \text{H}$; Hal = Br.

30 A) 5,6-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one et 4,5-dichloro-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one

35 On procède comme à l'étape B de la Préparation 1.17 à partir de 93 g de N-3,4-dichlorophényl-DL-2-chloromandéamide. Après essorage du précipité formé correspondant au 5,6-dichloro-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one, on concentre sous vide les jus d'essorage et obtient un mélange des deux produits attendus que l'on utilise tel quel.

35 B) 3-Bromo-4,5-dichloro-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

35 A une suspension de 11,55 g du mélange des composés obtenus à l'étape précédente dans 200 ml de DCM, on ajoute, à TA et en goutte à goutte, une solution de 1,71 ml de brome dans 10 ml de DCM, puis à la fin de l'addition on rajoute 0,38 ml de brome. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt,

lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un gradient du mélange DCM/AcOEt. On obtient

5 - le composé de la Préparation 1.17 élué par le mélange DCM/AcOEt (88/12 ; v/v).

RMN^1H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 7,1 : 2s : 2H ; 7,5 : m : 3H ; 8,3 : dd : 1H ; 11,5 : se : 1H.

- le composé de la Préparation 1.18 élué par le mélange DCM/AcOEt (76/24 ; v/v).

10 RMN^1H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 7,2 : d : 1H ; 7,5 : m : 4H ; 8,3 : dd : 1H ; 11,5 : se : 1H.

Préparation 1.19

3,5-Dichloro-3-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-CH₃ ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; Hal = Cl.

15 A) 2-(2-méthoxyphényl)-2-oxoacétate d'éthyle.

On refroidit à -70°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 27 g de 1-bromo-2-méthoxybenzène dans 270 ml d'éther, ajoute, goutte à goutte, 90 ml d'une solution 1,6 M de n-butyllithium dans le pentane, puis laisse 45 minutes sous agitation. On ajoute rapidement 78 ml d'oxalate de diéthyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. Après 1 heure d'agitation à TA, on ajoute au mélange réactionnel une solution saturée de NH₄Cl, décante, extrait la phase aqueuse à l'éther, lave les phases organiques jointes à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore les solvants sous vide. On élimine l'oxalate de diéthyle en excès par distillation sous vide (E_b = 87°C sous 2000 Pa). On chromatographie le produit résultant sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/hexane (50/50 ; v/v) puis au DCM. Le produit obtenu est purifié par distillation sous vide. On obtient 13 g du produit attendu, E_b = 110°C sous 3 Pa.

25 B) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

a) 4-Chloro-3-méthylphénylcarbamate de *tert*-butyle.

30 On laisse 24 heures sous agitation à TA un mélange de 10 g de 4-chloro-3-méthylaniline et 15,26 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 50 ml de dioxane. On concentre sous vide le mélange réactionnel et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange DCM/hexane de (50/50 ; v/v) à (70/30 ; v/v). On obtient 5,6 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

35 b) On refroidit à -70°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 5 g de 4-chloro-3-méthylphénylcarbamate de *tert*-butyle dans 45 ml d'éther, ajoute, goutte à goutte, 30

ml d'une solution 1,5M de *tert*-butyllithium dans le pentane, laisse 1 heure sous agitation en faisant remonter la température à -10°C et laisse 1 heure 45 minutes sous agitation à -10°C. On refroidit le mélange réactionnel à -70°C, ajoute, goutte à goutte, une solution de 5 g du composé obtenu à l'étape A dans 25 ml de THF, laisse 1 heure sous agitation en laissant remonter la température à -30°C puis une nuit en laissant remonter la température à TA. On ajoute une solution saturée de NH₄Cl au mélange réactionnel, évapore le THF, extrait trois fois la phase aqueuse résultante à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄, évapore partiellement le solvant et essore le produit cristallisé. On obtient 2,6 g du produit attendu, F = 254-256°C.

10 C) 3,5-Dichloro-3-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

On refroidit à 0°C un mélange de 2,0 g du composé obtenu à l'étape B dans 45 ml de DCM, ajoute 0,77 ml de pyridine puis 1,17 g de chlorure de thionyle et laisse 2 heures sous agitation après avoir laissé la température remonter à TA. On ajoute de l'eau et du DCM au mélange réactionnel, après décantation lave quatre fois la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄, et évapore sous vide le solvant. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

15 Préparation 1.20

3,5-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-6-méthoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

20 (IV) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-OCH₃ ; R₃ = 2-Cl ; R₄ = H ; Hal = Cl.

A) 4-Chloro-3-méthoxyaniline.

25 On hydrogène dans un appareil de Parr pendant 4 heures, à 35°C et sous une pression de 1,3 bars, un mélange de 36 g de 2-chloro-5-nitroanisole et du nickel de Raney[®] dans 150 ml de MeOH et 200 ml de THF. On filtre le catalyseur sur Célite[®] et concentre sous vide le filtrat. On obtient 28 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) N-(4-chloro-3-méthoxyphényl)-DL-2-chloromandélamide.

30 On chauffe à 230°C pendant 4 heures un mélange de 28 g du composé obtenu à l'étape précédente et 33,13 g d'acide DL-2-chloromandélique dans 128 ml de 1,2-dichlorobenzène en éliminant l'eau formée à l'aide d'un appareil de Dean-Stark. On concentre sous vide en partie le mélange réactionnel et laisse en cristallisation. On essore le produit cristallisé formé et le lave à l'éther iso. On obtient 40 g du produit attendu.

C) 5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-6-méthoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

35 On ajoute rapidement 40 g du composé obtenu à l'étape précédente à 550 g d'acide polyphosphorique puis on chauffe à 60°C pendant 8 heures et laisse une nuit sous

agitation en laissant revenir la température à TA. On ajoute de l'eau glacée au mélange réactionnel, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On reprend le précipité dans l'AcOEt, essore le produit blanc obtenu après trituration et le lave à l'éther iso. On obtient 17,2 g du produit attendu, $F = 243\text{--}247^\circ\text{C}$.

5 D) 5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-3-hydroxy-6-méthoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

A une solution de 17,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 220 ml de THF, on ajoute à TA, sous atmosphère d'argon, 2,56 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile. Après cessation du dégagement gazeux, on ajoute 6,85 g de diméthyldisulfure, fait barboter de l'air dans le mélange réactionnel et laisse 72 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, évapore sous vide le THF, extrait la phase aqueuse restante à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans du DCM, concentre en partie le solvant, laisse en cristallisation et essore le produit cristallisé formé. On obtient 6 g du produit attendu, $F = 237\text{--}240^\circ\text{C}$.

15 E) 3,5-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-6-méthoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

On refroidit au bain de glace une suspension de 2,0 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de DCM, ajoute 0,5 ml de pyridine puis 0,44 ml de chlorure de thionyle et laisse 30 minutes sous agitation. A la fin de la réaction, on obtient une solution du produit attendu et utilise directement cette solution aux Préparations 3.37 et 3.38.

Préparation 1.21

3,5-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-4-méthoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 4\text{-OCH}_3$; $R_3 = 2\text{-Cl}$; $R_4 = \text{H}$; Hal = Cl.

25 A) 5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-6-méthoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one et 5-chloro-3-(2-chlorophényl)-4-méthoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

On procède comme à l'étape C de la Préparation 1.20. Après essorage du précipité formé correspondant au 5-chloro-3-(2-chlorophényl)-6-méthoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one, on concentre sous vide les eaux d'essorage et obtient un mélange des deux produits attendus que l'on utilise tel quel.

30 B) 5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-3-hydroxy-4-méthoxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

35 A une solution de 8 g du mélange de composés obtenus à l'étape précédente dans 100 ml de THF, on ajoute à TA, 1,14 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile. Après cessation du dégagement gazeux, on ajoute 3 ml de diméthyldisulfure, fait barboter de l'air dans le mélange réactionnel et laisse 72 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, concentre sous vide les solvants, extrait le résidu à

l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,05 g du produit attendu après cristallisation dans le DCM, F = 228-229°C.

C) 3,5-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-4-méthoxy-1,3-dihydro-2H-indol-2-one.

5 On refroidit au bain de glace une suspension de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM, ajoute 0,37 ml de pyridine puis 0,34 ml de chlorure de thionyle et laisse 15 minutes sous agitation. A la fin de la réaction on obtient une solution du produit attendu dans le DCM que l'on utilise telle quelle aux Préparations 3.39 et 3.40.

10 Préparation 1.22

3-Bromo-5-chloro-3-(2-chlorophényl)-7-fluoro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = 7-F ; R₃ = 2-Cl ; R₄ = H ; Hal = Br.

On prépare ce composé selon les modes opératoires décrits dans WO 95/18105 aux étapes A,B et C de la Préparation 73.

15 Préparation 1.23

3,6-Dichloro-3-(2-méthoxyphényl)-5-méthyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one.

(IV) : R₁ = CH₃ ; R₂ = 6-Cl ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; Hal = Cl.

A) 6-Chloro-5-méthyl-3-méthylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-one et 4-chloro-5-méthyl-3-méthylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-one.

20 Dans 320 ml de DCM refroidi à -70°C, on introduit 8,5 ml de chlore, puis ajoute, en 20 minutes et à -70°C, une solution de 24 ml de méthylthioacétate d'éthyle dans 60 ml de DCM et laisse 15 minutes sous agitation à -70°C. On ajoute ensuite, à -70°C et en 30 minutes, une solution de 52,64 g de 3-chloro-4-méthylaniline dans 100 ml de DCM et laisse 1 heure 45 minutes sous agitation à -70°C. On ajoute enfin, à -70°C, 41,3 ml de triéthylamine et laisse 1 heure sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel deux fois par 250 ml d'eau, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans un mélange de 600 ml d'éther et 130 ml d'HCl 2N et laisse 72 heures sous agitation à TA. On filtre un insoluble, décante le filtrat, lave deux fois la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/AcOEt (85/15 ; v/v). On rechromatographie le mélange obtenu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/AcOEt (95/5 ; v/v). On sépare les deux isomères :

25 - l'isomère le moins polaire qui est le 6-chloro-5-méthyl-3-méthylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-one et obtient 1,16 g.

30

35

- l'isomère le plus polaire qui est le 4-chloro-5-méthyl-3-méthylthio-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one et obtient 0,72 g.

B) 6-Chloro-5-méthyl-1*H*-indole-2,3-dione.

On chauffe à reflux pendant 1 heure un mélange de 1,16 g de 6-chloro-5-méthyl-3-méthylthio-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one obtenu à l'étape précédente et 0,681 g de N-chlorosuccinimide dans 100 ml de tétrachlorure de carbone. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans un mélange de 80 ml de THF et 20 ml d'eau puis chauffe à reflux pendant 16 heures. On évapore sous vide le THF, extrait la phase aqueuse restante à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/AcOEt jusqu'à (85/15 ; v/v). On obtient 0,793 g du produit attendu, F = 264°C.

C) 6-Chloro-3-hydroxy-3-(2-méthoxyphényle)-5-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

On prépare une solution de bromure de 2-méthoxyphénylmagnésium à partir de 0,687 g de magnésium dans 1,5 ml d'éther et d'une solution de 5,35 g de 1-bromo-2-méthoxybenzène dans 7,55 ml d'éther. On ajoute, en goutte à goutte, sous atmosphère d'argon, cette solution à un mélange de 1,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 14 ml de THF préalablement refroidi au bain de glace, puis laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. Après 1 heure d'agitation à TA, on verse lentement le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH₄Cl, évapore le THF sous vide, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide l'AcOEt. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 1,6 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange THF/MeOH, F = 266°C.

D) 3,6-Dichloro-3-(2-méthoxyphényle)-5-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

On refroidit au bain de glace une suspension de 0,913 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de DCM, ajoute 0,36 ml de pyridine puis 0,33 ml de chlorure de thionyle et laisse 20 minutes sous agitation. On dilue le mélange réactionnel par ajout de 50 ml de DCM, lave trois fois la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et concentre partiellement sous vide jusqu'à un volume de 5 ml. On utilise cette solution du produit attendu telle quelle aux Préparations 3.43 et 3.44.

Préparation 1.24

3,4-Dichloro-3-(2-méthoxyphényle)-5-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = CH₃ ; R₂ = 4-Cl ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; Hal = Cl.

A) 4-Chloro-5-méthyl-1*H*-indole-2,3-dione

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la Préparation 1.23 à partir de 0,72 g de 4-chloro-5-méthyl-3-méthylthio-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one, 0,422 g de N-chlorosuccinimide dans 72 ml de tétrachlorure de carbone, puis de 58 ml de THF et 14 ml d'eau. On chromatographie le produit obtenu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/AcOEt jusqu'à (90/10 ; v/v). On obtient 0,5 g du produit attendu.

5 B) 4-Chloro-3-hydroxy-3-(2-méthoxyphényl)-5-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.
10 A une suspension de 0,638 g de magnésium dans 1,5 ml d'éther, on ajoute, en goutte à goutte, une solution de 5 g de 1-bromo-2-méthoxybenzène dans 7 ml d'éther jusqu'à ce que la réaction démarre puis poursuit l'addition en maintenant le reflux. A la fin de l'addition, on chauffe à 30°C pendant 20 minutes. On ajoute, en goutte à goutte et sous atmosphère d'argon, cette solution à une suspension de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 13 ml de THF préalablement refroidi au bain de glace puis laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. Après 1 heure à TA, on verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH₄Cl, évapore sous vide le THF, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 0,846 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange THF/MeOH, F = 262-263°C.

15 C) 3,4-Dichloro-3-(2-méthoxyphényl)-5-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.
20 On refroidit à 0°C une suspension de 0,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DCM, ajoute 0,32 ml de pyridine puis 0,295 ml de chlorure de thionyle et laisse 45 minutes sous agitation. On dilue le mélange réactionnel par ajout de 15 ml de DCM, lave trois fois la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,51 g du produit attendu.

Préparation 1.25

30 3-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)-3, 5, 6, 7-tétrahydrocyclopenta[f]indol-2(1*H*)-one.
(IV) : R₁ + R₂ = 5,6-CH₂CH₂CH₂- ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; Hal = Cl.

35 A) N-(2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-2-(hydroxyméthyl)acétamide.

On prépare ce composé selon le procédé décrit dans Organic Syntheses, 1925, V, 71-74. A un mélange de 25 g de 5-aminoindane, 35 g de chloral hydrate, 22 g de Na₂SO₄ dans 600 ml d'eau on ajoute une solution de 16,5 ml d'HCl concentré dans 120 ml d'eau et une solution de 41,5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 70 ml d'eau puis chauffe à reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement du mélange

réactionnel à TA, on extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans le mélange pentane/éther iso et essore le précipité formé. On obtient 23 g du produit attendu.

B) 1, 5, 6, 7-tétrahydrocyclopenta[f]indole-2,3-dione.

On prépare ce composé selon le procédé décrit dans *Organic Syntheses*, 1925, V, 71-74. On ajoute par petites fractions 23 g du composé obtenu à l'étape précédente à 250 ml d'acide sulfurique concentré, la température du mélange réactionnel s'élevant à 60°C. A la fin de l'addition on chauffe à 90° pendant 50 minutes. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur 1 litre de glace, ajoute 500 ml d'AcOEt et filtre le mélange sur Célite®. Après décantation du filtrat, on sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans l'éther iso et essore le produit cristallisé formé. On obtient 4,2 g du produit attendu.

C) 3-Hydroxy-3-(2-méthoxyphényl)-3,5,6,7-tétrahydrocyclopenta[f]indol-2(1H)-one.

On prépare une solution e bromure de 2-méthoxyphénylmagnésium à partir de 2,4 g de magnésium, 16,5 g de 1-bromo-2-méthoxybenzène et 50 ml d'éther. On ajoute, en goutte à goutte et à une température inférieure à 30°C, cette solution sur un mélange de 6,3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur un mélange HCl 3N/glace, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu par de l'éther iso à chaud, essore le précipité formé et le lave par de l'éther iso bouillant. On obtient 3,5 g du produit attendu.

D) 3-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)-3, 5, 6, 7-tétrahydrocyclopenta[f]indol-2(1H)-one.

On refroidit à 10°C un mélange de 3,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM, ajoute 0,8 ml de chorure de thionyle et laisse 15 minutes sous agitation. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 1.26

3-Chloro-3-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-5,6-diméthyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one.

(IV) : $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = 6\text{-CH}_3$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $R_4 = 6\text{-CH}_3$; Hal = Cl.

A) 5,6-Diméthyl-1H-indol-2,3-dione

On prépare ce composé selon les modes opératoires décrits aux étapes A et B de la Préparation 1.25 à partir de la 3,4-diméthylaniline.

B) 3-Hydroxy-3-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-5,6-diméthyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

5 On prépare une solution de bromure de 2-méthoxy-6-méthylphénylmagnésium à partir de 13,75 g de 1-bromo-2-méthoxy-6-méthylbenzène, 1,9 g de magnésium et 30 ml de THF. On ajoute, à TA et en goutte à goutte, cette solution à une suspension de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 1 heure 30 minutes. Après refroidissement à TA, on ajoute 200 ml d'une solution d'HCl 3N, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt/THF (70/20/10 ; v/v/v). On obtient 3 g du produit attendu après cristallisation, F = 288°C.

10 C) 3-Chloro-3-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-5,6-diméthyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

15 On refroidit au bain de glace un mélange de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM, ajoute 0,4 ml de pyridine puis 0,5 ml de chlorure de thionyle et laisse 15 minutes sous agitation à froid puis 15 minutes à TA. On obtient une suspension du produit attendu dans le DCM que l'on utilise telle quelle à la

20 Préparation 3.47.

Préparation 1.27

3,5-Dichloro-3-(2-méthoxyphényl)-6-trifluorométhyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

(IV) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-CF₃ ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; Hal = Cl.

25 A) 5-Chloro-3-hydroxy-3-(2-méthoxyphényl)-6-trifluorométhyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

a) 4-Chloro-3-trifluorométhylphénylcarbamate de *tert*-butyle.

30 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B a) de la Préparation 1.5 à partir de 4-chloro-3-trifluorométhylaniline et de di-*tert*-butyldicarbonate dans le dioxane. On obtient le produit attendu sous forme d'huile qui se solidifie, F = 90°C.

35 b) On refroidit à -70°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 4 g de 4-chloro-3-trifluorométhylphénylcarbamate de *tert*-butyle dans 30 ml d'éther, ajoute, goutte à goutte, 22 ml d'une solution 1,5M de *tert*-butyllithium dans le pentane, laisse 1 heure sous agitation en faisant remonter la température à -10°C et laisse 2 heures 30 minutes sous agitation à -10°C. On refroidit le mélange réactionnel à -70°C, ajoute, goutte à

goutte, une solution de 3,05 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 1.19 dans 15 ml de THF, laisse 1 heure sous agitation en laissant remonter la température à -30°C puis 16 heures en laissant remonter la température à TA. On ajoute une solution saturée de NH₄Cl au mélange réactionnel, évapore l'éther et le THF, extrait la phase aqueuse résultante à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 1,48 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/hexane, F = 230-231°C.

10 B) 3,5-Dichloro-3-(2-méthoxyphényl)-6-trifluorométhyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one.

On refroidit à 0°C une suspension de 1,3 g du composé obtenu à l'étape A dans 8 ml de DCM, ajoute 0,43 ml de pyridine puis 0,4 ml de chlorure de thionyle et laisse 15 minutes sous agitation. On lave trois fois le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,2 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

15 Préparation 1.28

· 3-Chloro-3-(2-chlorophényl)-5,6-diméthyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one.

(IV) : R₁ = CH₃ ; R₂ = 6-CH₃ ; R₃ = Cl ; R₄ = H ; Hal = Cl.

A) N-(3,4-diméthylphényl)-DL-2-chloromandéamide.

20 On chauffe à 227°C pendant 7 heures un mélange de 50 g de 3,4-diméthylaniline et 76,5 g d'acide DL-2-chloromandélique dans 250 ml de 1,2-dichlorobenzène en éliminant l'eau formée à l'aide d'un appareil de Dean-Stark. On concentre sous vide de moitié le volume réactionnel et laisse en cristallisation à TA. On essore le produit cristallisé formé et le lave à l'éther iso. On obtient 89,42 g du produit attendu dont on recristallise un échantillon dans le mélange DCM/éther iso, F = 172-173°C.

25 B) 3-(2-Chlorophényl)-5,6-diméthyl-1,3-dihydroindol-2-one.

On refroidit à -10°C 100 ml d'acide sulfurique à 95 %, ajoute, goutte à goutte en 30 minutes, 12 ml d'acide sulfurique fumant (oléum à 65%) et laisse sous agitation en laissant remonter la température à +10°C. On refroidit de nouveau à 0°C, ajoute, par portions et en 10 minutes, 23,8 g du composé obtenu à l'étape précédente et laisse sous agitation en laissant remonter la température qui se stabilise à 29°C. Après 2 heures sous agitation à TA, on verse le mélange réactionnel sur de la glace et essore le précipité formé. On dissout le précipité dans 1000 ml de DCM et 200 ml de THF, amène le pH à 2 par ajout de K₂CO₃ solide, filtre et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange

DCM/AcOEt/THF de (90/10/5 ; v/v/v) à (80/20/5 ; v/v/v). On obtient 7,72 g du produit attendu, F = 231°C.

C) 3-(2-Chlorophényl)-3-hydroxy-5,6-diméthyl-1,3-dihydroindol-2-one.

A une solution de 4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 70 ml de THF, on ajoute à TA, sous atmosphère d'argon, 0,65 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile. Puis après cessation du dégagement gazeux, on ajoute 1,7 ml de diméthylsulfure et fait barboter dans le mélange réactionnel, pendant 4 heures, un courant d'air à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, concentre sous vide le THF, extrait la phase aqueuse à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄, concentre partiellement sous vide le solvant et essore le produit cristallisé formé. On obtient 3,3 g du produit attendu, F = 251-253°C.

D) 3-Chloro-3-(2-chlorophényl)-5,6-diméthyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one.

On refroidit à 0°C une suspension de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DCM, ajoute 0,8 ml de pyridine puis 0,74 ml de chlorure de thionyle et laisse 30 minutes sous agitation. On dilue le mélange réactionnel par ajout de 60 ml de DCM, lave la phase organique par 45 ml d'eau, sèche sur Na₂SO₄ et concentre partiellement sous vide le solvant à une température inférieure à 40°C jusqu'à un volume de 20 ml. On utilise cette solution telle quelle aux Préparations 3.60 et 3.61.

20 Préparation des composés de formule (V)

Préparation 2.1

Trifluoroacétate de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carbothioamide.

(V), TFA : R₅ = N(CH₃)₂ ; W = S ; n = 1.

A) (2S)-N,N-Diméthyl-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidine-2-carbothioamide.

25 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A) de l'exemple 84 de EP 0526348B.

B) Trifluoroacétate de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carbothioamide.

On refroidit à 4°C une solution de 18 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de DCM, ajoute 15 ml de TFA et laisse 15 heures sous agitation à 4°C. On concentre sous vide le mélange réactionnel à froid, reprend quatre fois le résidu au DCM et évapore chaque fois le solvant sous vide. On obtient 12 g du produit attendu après séchage, que l'on utilise tel quel.

Préparation 2.2

Chlorhydrate de (2S)-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide.

35 (V), HCl : R₅ = N(CH₃)₂ ; W = O ; n = 2.

A) (2S)-N,N-Diméthyl-1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine-2-carboxamide.

5 A une solution de 10 g de l'acide (2S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine-2-carboxylique (commercial) dans 130 ml de DCM, on ajoute, à TA, 6,2 g d'HOBT puis 9,45 g de DCC et laisse 1 heure sous agitation. On refroidit le mélange réactionnel au bain de glace, ajoute de la diméthylamine gaz par barbotage pendant deux fois 10 minutes puis laisse une nuit sous agitation à TA. On filtre un insoluble et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (98/2 ; v/v) à (96/4 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'éther et essore le précipité. On obtient 8,5 g du produit attendu.

10 B) Chlorhydrate de (2S)-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide.

15 On laisse 1 heure 30 minutes sous agitation un mélange de 8,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 85 ml d'éther chlorydrique 4N. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend plusieurs fois le résidu au DCM et évapore chaque fois sous vide le solvant. On obtient 6,25 g du produit attendu.

Préparation 2.3

15 Chlorhydrate de N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide.

(V), HCl : $R_5 = N(CH_3)_2$; W = O ; n = 2.

20 On prépare ce composé selon les modes opératoires décrits aux étapes A et B de la Préparation 2.2. à partir de l'acide 1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine-2-carboxylique racémique (commercial).

25 Préparation des composés de formule (II) et (II')

Préparation 3.1

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre.

(II) : $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = 2-OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; n = 1 ; W = O.

30 A une suspension de 8,8 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 dans 120 ml de chloroforme et 30 ml de THF, on ajoute 4,1 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide (commercial) et laisse 30 minutes sous agitation à TA. Puis on ajoute 3,7 g de DIPEA et laisse 3 heures sous agitation à TA. On rajoute ensuite 0,4 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et laisse 48 heures sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel à TA, reprend le résidu à l'eau, ajoute 300 ml d'AcOEt, laisse sous agitation et essore le précipité présent (composé le plus polaire en CCM sur alumine DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On reprend le précipité avec 100 ml d'AcOEt, laisse 2 heures sous agitation et l'essore. On le reprend dans 100 ml d'AcOEt bouillant, laisse 1 heure sous agitation et l'essore. On dissout à chaud le précipité dans un mélange de 100 ml de THF, 50 ml de MeOH et 10 ml d'eau, filtre la solution résultante, concentre sous vide le filtrat jusqu'à un volume de 100 ml et

abandonne une nuit. On obtient 3,78 g du produit attendu après essorage du composé cristallisé formé.

$$\alpha_{\text{D}}^{25} = -242^\circ (\text{c} = 0,12 ; \text{chloroforme}).$$

Préparation 3.2

5 Ester *tert*-butylique de l'acide (2S)-1-[5-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]pyrrolidine-2-carboxylique, isomère lévogyre.

$$(\text{II}') : R_1 = \text{Cl} ; R_2 = \text{H} ; R_3 = 2\text{-OCH}_3 ; R_4 = \text{H} ; n = 1.$$

A une suspension de 6 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 dans 40 ml de DCM et 20 ml de THF, on ajoute une solution de 3,4 g d'ester *tert*-butylique de l'acide (2S)-pyrrolidine-2-carboxylique (commercial) dans 5 ml de DCM, puis 5,42 ml de 10 triéthylamine et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5% de K₂CO₃, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en 15 éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 v/v). On sépare les diastéréoisomères et recueille le composé le plus polaire. On obtient 3,3 g du produit attendu.

$$\alpha_{\text{D}}^{25} = -148,5^\circ (\text{c} = 0,229 ; \text{chloroforme}).$$

Préparation 3.3

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carbothioamide, isomère lévogyre.

$$(\text{II}) : R_1 = \text{Cl} ; R_2 = \text{H} ; R_3 = 2\text{-OCH}_3 ; R_4 = \text{H} ; R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2 ; n = 1 ; \text{W} = \text{S}.$$

A un mélange de 4 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 dans 20 ml de DCM, on ajoute, à TA et en goutte à goutte, une solution de 3,5 g du composé obtenu à la Préparation 2.1 et 3,5 g de triéthylamine dans 20 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On rajoute 0,87 g de triéthylamine et laisse 24 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5% de KHSO₄, à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (99,75/0,25 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères et obtient 0,7 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso, F = 225°C.

$$\alpha_{\text{D}}^{25} = -236^\circ (\text{c} = 0,2 ; \text{chloroforme}).$$

Préparation 3.4

Ester méthylique de l'acide (2S)-1-[5-Chloro-3-(2-méthoxyphénol)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-pyrrolidine-2-carboxylique, isomère le plus polaire.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = OCH₃ ; n = 1 ; W = O.

A une suspension de 3 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 dans 20 ml de THF, on ajoute à TA une solution de 1,7 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide (2S)-pyrrolidine-2-carboxylique (commercial) et 1,73 ml de DIPEA dans 50 ml de DCM et chauffe à 65°C pendant une nuit. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution à 5% de K₂CO₃, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (95/5 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères et recueille les fractions enrichies en le composé le plus polaire. On obtient 0,793 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparations 3.5 et 3.6

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-éthoxyphénol)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₂CH₃ ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

On laisse 3 heures sous agitation un mélange de 2,5 g du composé obtenu à la Préparation 1.2, 1,2 de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 1 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans du DCM à froid pendant 16 heures, essore le précipité formé, le lave à l'acétone et obtient 0,35 g de l'isomère le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.5. On chromatographie les jus d'essorage et de lavage sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On sépare l'autre isomère :

- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.6 et obtient 0,52 g.

Préparations 3.7 et 3.8

(2S)-1-[5-Chloro-3-(3-méthoxyphénol)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 3-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 1 g du composé obtenu à la Préparation 1.3, 0,7 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 1 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans du DCM, refroidit à 4°C et abandonne pendant 16 heures. On essore le précipité

formé, le sèche et obtient 0,72 g de l'isomère le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.8. On chromatographie les jus d'essorage sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (99,9/0,1 ; v/v). On sépare l'autre isomère :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.7 et obtient 0,18 g.

5 Préparations 3.9 et 3.10

(2S)-1-[5-Chloro-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 4-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

A la solution du composé obtenu à la Préparation 1.4 dans le DCM, on ajoute, à 10 TA, 1,1 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, laisse 15 minutes sous agitation à TA, puis ajoute 1,2 g de triéthylamine et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans l'acétone à froid, essore le produit cristallisé formé et obtient 0,75 g de l'isomère le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.10. On chromatographie les jus d'essorage sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/ AcOEt (95/5 ; v/v). On sépare l'autre isomère :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.9 et obtient 0,37 g.

Préparations 3.11 et 3.12

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2,3-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = 3-OCH₃ ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

On laisse 16 heures sous agitation à TA un mélange de 1 g du composé obtenu à la Préparation 1.5, 0,5 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 0,3 g de triéthylamine dans 5 ml de DCM et 15 ml de THF. On essore le précipité formé, le lave au THF, le sèche et obtient 0,22 g de l'isomère le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.11. On concentre sous vide les jus d'essorage et de lavage et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98,5/1,5 ; v/v). On sépare l'autre isomère :

30 - le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.12 et obtient 0,68 g.

Préparations 3.13 et 3.14

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2,4-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = 4-OCH₃ ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

5 A la solution du composé obtenu à la Préparation 1.6 dans le DCM, on ajoute, à TA, 0,7 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 0,8 ml de triéthylamine et laisse 1 heure sous agitation à TA. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (99,9/0,1 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.13 et obtient 0,13 g.
- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.14 et obtient 0,17 g.

Préparations 3.15 et 3.16

10 (2S)-1-[5-Chloro-3-(2,5-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $R_4 = 5\text{-OCH}_3$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $n = 1$; $W = \text{O}$.

15 Préparation 1.7, 0,5 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 0,3 g de triéthylamine dans 10 ml de DCM. On lave le mélange réactionnel par une solution à 5% de NaHCO_3 , à l'eau, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.15 et obtient 0,2 g.
- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.16 et obtient 0,38 g.

Préparations 3.17 et 3.18

20 (2S)-1-[5-Chloro-3-(2,6-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $R_4 = 6\text{-OCH}_3$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $n = 1$; $W = \text{O}$.

25 On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 1,9 g du composé obtenu à la Préparation 1.8, 1 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 1 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.17 que l'on cristallise dans l'éther iso et obtient 0,38 g.

$$\alpha_D^{20} = -371^\circ (\text{c} = 0,15 ; \text{chloroforme}).$$

- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.18 et obtient 0,4 g.

Préparations 3.19 et 3.20

(2S)-1-[5-Chloro-3-(3,5-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 3-OCH₃ ; R₄ = 5-OCH₃ ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ;
5 W = O.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 1,4 g du composé obtenu à la Préparation 1.9, 0,7 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 0,8 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (95/5 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.19 et obtient 0,18 g.
- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.20.

Préparations 3.21 et 3.22

(2S)-1-[5-Chloro-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ + R₄ = 2,3-O-CH₂-O- ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ;
15 W = O.

On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 0,61 g du composé obtenu à la Préparation 1.10, 0,45 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 1 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98,5/1,5 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

20 25 - le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.21 et obtient 0,19 g, F = 241°C.

- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.22.

Préparations 3.23 et 3.24

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-trifluorométhoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

30 (II) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCF₃ ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 1,8 g du composé obtenu à la Préparation 1.11, 1,5 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 2 ml de DIPEA dans 20 ml de DCM. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu

sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.23 et obtient 0,34 g.
- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.24.

5 Préparations 3.25 et 3.26

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-fluorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

$$(II): R_1 = Cl; R_2 = H; R_3 = 2-F; R_4 = H; R_5 = N(CH_3)_2; n = 1; W = O.$$

On laisse 24 heures sous agitation à TA un mélange de 1,56 g du composé obtenu à la Préparation 1.12, 1 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 1 ml de triéthylamine dans 50 ml de DCM. On essore un précipité formé, le lave au DCM et obtient 0,62 g de l'isomère le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.26, $\alpha_{D}^{20} = +99^{\circ}$ (c = 0,15 ; chloroforme).

On concentre sous vide les jus d'essorage et de lavage, reprend le résidu dans un minimum de DCM, essore à nouveau le précipité de l'isomère B formé et concentre sous vide les jus d'essorage. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (99,5/5 ; v/v). On sépare l'autre isomère :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.25 et obtient 0,42 g.

$$\alpha_D^{20} = -182^\circ \text{ (c = 0,14 ; chloroforme).}$$

Préparation 3.27

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-benzyloxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre.

(II) : $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = 2\text{-OBzI}$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $n = 1$; $W = O$.

On laisse 12 heures sous agitation à TA un mélange de 4 g du composé obtenu à la Préparation 1.13, 1,8 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 3 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans un mélange THF/éther iso et laisse en cristallisation. On essore le précipité formé et obtient 2,2 g du composé le plus polaire en CCM sur alumine, DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On chromatographie les jus d'essorage sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v) et recueille à nouveau 0,4 g du composé le plus polaire. On rechromatographie sur alumine les 2,6 g du composé le plus polaire ainsi obtenu en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On obtient 2,1 g du produit attendu, $\text{F} = 240^\circ\text{C}$.

$$\alpha_D^{20} = -171^\circ \text{ (c} = 0,15 \text{ ; chloroforme).}$$

Préparations 3.28 et 3.29

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = 6-CH₃ ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ;

5 W = O.

On laisse 48 heures sous agitation un mélange de 1 g du composé obtenu à la Préparation 1.14, 0,5 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 1 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution à 5% de NaHCO₃, à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.28 et obtient 0,4 g.
- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.29 et obtient 0,6 g.

Préparation 3.30

15 (2S)-1-[5-Trifluorométhoxy-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère le moins polaire.

(II) : R₁ = OCF₃ ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

20 A la solution du composé obtenu à la Préparation 1.15 dans le DCM, on ajoute 0,839 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 0,5 ml de DIPEA, puis chauffe à 35°C pendant 4 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution à 5% de K₂CO₃, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie trois fois successivement le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères et recueille le composé le moins polaire lors de la chromatographie, mais le plus polaire en CCM sur alumine en éluant par DCM/MeOH (99,5/0,5 ; v/v). On obtient 0,371 g du produit attendu.

Préparation 3.31

25 (2S)-1-[5,6-Dichloro-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, mélange de diastéréoisomères.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-Cl ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

30 A un mélange de 1,95 g du composé obtenu à la Préparation 1.16 dans 25 ml de DCM, on ajoute 0,81 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, puis 2 ml de

DIPEA et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution saturée de K_2CO_3 , extrait trois fois à l'AcOEt, lave trois fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,774 g du produit attendu sous forme du mélange de diastéréoisomères après cristallisation dans l'éther iso.

Préparation 3.32

(2S)-1-[5,6-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, mélange de diastéréoisomères.

10 (II) : $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-Cl$; $R_3 = 2-Cl$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $n = 1$; $W = O$.

On laisse 48 heures sous agitation à TA un mélange de 1 g du composé obtenu à la Préparation 1.17 et 0,73 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide dans 10 ml de chloroforme. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution à 5% de K_2CO_3 , extrait à l'AcOEt (présence d'un précipité dans la phase organique), lave deux fois la phase organique à l'eau, décante et ajoute du THF jusqu'à dissolution du précipité. On concentre partiellement sous vide les solvants, un produit précipite dans l'AcOEt ; on ajoute de l'éther iso jusqu'à précipitation totale et essore le précipité formé. On obtient 1 g du produit attendu sous forme du mélange des diastéréoisomères.

20 Préparation 3.33 et 3.34

(2S)-1-[4,5-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : $R_1 = Cl$; $R_2 = 4-Cl$; $R_3 = 2-Cl$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $n = 1$; $W = O$.

On refroidit au bain de glace une solution de 1,5 g du composé obtenu à la Préparation 1.18 dans 15 ml de DCM, ajoute 1,09 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5% de K_2CO_3 , à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.33 que l'on cristallise à froid dans du DCM et obtient 0,487 g.

$$\alpha_D^{25} = +243,7^\circ \text{ (c = 0,2 ; chloroforme).}$$

- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.34 et obtient 0,3 g.

Préparations 3.35 et 3.36

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-CH₃ ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ;
5 W = O.

A une solution du composé obtenu à la Préparation 1.19 dans 20 ml de DCM, on ajoute, à TA, 0,95 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide puis 0,66 g de triéthylamine et laisse 5 minutes sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans une solution à 5% de K₂CO₃, extrait à l'AcOEt et essore le précipité formé. On dissout le précipité dans du THF chaud, filtre la solution et la joint à la phase organique d'AcOEt. On concentre partiellement sous vide les solvants et essore le produit cristallisé formé, isomère le plus polaire en CCM sur alumine en éluant par DCM/MeOH (98/2 ; v/v), isomère B : composé de la Préparation 3.36. On recristallise trois fois l'isomère B dans le mélange DCM/AcOEt, puis le chromatographie sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (99,5/0,5 ; v/v). On obtient 0,779 g de l'isomère B après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso, F = 266-269°C.

$\alpha_D^{25} = -234,5^\circ$ (c = 0,18 ; chloroforme).

Les jus d'essorage de toutes les cristallisations ci-dessus sont réunis et concentrés sous vide. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (99,5/0,5 ; v/v) et sépare l'autre diastéréoisomère :

20 - le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.35 que l'on cristallise dans le mélange DCM/AcOEt et obtient 0,47 g, F = 257-260°C.

$\alpha_D^{25} = +122,1^\circ$ (c = 0,26 ; chloroforme).

Préparation 3.37 et 3.38

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-6-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

25 (II) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-OCH₃ ; R₃ = 2-Cl ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

On refroidit au bain de glace la solution du composé obtenu à la Préparation 1.20 dans le DCM, ajoute 1,75 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et laisse 3 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution à 5% de K₂CO₃, extrait à l'AcOEt contenant du THF et du MeOH, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On

chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v) puis (98/2 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.37 que l'on cristallise dans le mélange DCM/éther iso et obtient 0,51 g, F = 240-247°C.

$$\alpha_D^{25} = + 190,7^\circ (c = 0,16 ; \text{chloroforme}).$$

5 - le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.38 que l'on cristallise dans le mélange DCM/MeOH et obtient 0,664 g, F = 239-244°C.

$$\alpha_D^{25} = - 289,8^\circ (c = 0,15 ; \text{chloroforme/MeOH 7/1}).$$

Préparations 3.39 et 3.40

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-4-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

10 (II) : R₁ = Cl ; R₂ = 4-OCH₃ ; R₃ = 2-Cl ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

15 A la solution du composé obtenu à la Préparation 1.21 dans le DCM, on ajoute, à TA, 1,31 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide puis 1,2 g de DIPEA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5% de K₂CO₃, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH de (97,5/2,5 ; v/v) à (97/3 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

20 - le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.39 que l'on cristallise dans le mélange DCM/éther iso et obtient 0,42 g, F = 259-260°C.

$$\alpha_D^{25} = + 206,9^\circ (c = 0,13 ; \text{chloroforme}).$$

- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.40 et obtient 0,32 g.

Préparations 3.41 et 3.42

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

25 (II) : R₁ = Cl ; R₂ = 7-F ; R₃ = 2-Cl ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

A une solution de 1,9 g du composé obtenu à la Préparation 1.22 dans 15 ml de THF, on ajoute, à TA et en goutte à goutte, une solution de 1,45 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide dans 5 ml de DCM et laisse 12 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, évapore sous vide le THF et le DCM, extrait la phase aqueuse résultante à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5% de K₂CO₃, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄

et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98,5/1,5 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

5 - le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.41 que l'on cristallise dans le mélange DCM/éther iso/hexane et obtient 0,612 g, F = 246-247°C.

$$\alpha_D^{25} = + 194,4^\circ (c = 0,2 ; \text{chloroforme}).$$

- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.42 et obtient 0,61 g.

Préparation 3.43 et 3.44

(2S)-1-[6-Chloro-3-(2-méthoxyphénol)-5-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

10 (II) : R₁ = CH₃ ; R₂ = 6-Cl ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

A la solution du composé obtenu à la Préparation 1.23 dans le DCM, on ajoute, à TA, 0,855 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5% de K₂CO₃, sèche sur Na₂SO₄ et concentre partiellement sous vide le solvant. On essore le produit cristallisé formé, isomère le plus polaire en CCM sur alumine en éluant à l'AcOEt, isomère B : composé de la Préparation 3.44. On obtient 0,32 g de l'isomère B après recristallisation dans le mélange DCM/AcOEt, F = 263°C.

$$\alpha_D^{25} = - 256,8^\circ (c = 0,17 ; \text{chloroforme}).$$

20 Les jus d'essorage de cristallisation ci-dessus sont concentrés sous vide et on chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH de (99,75/0,25 ; v/v) à (98,5/1,5 ; v/v). On sépare l'autre diastéréoisomère :

- le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.43 que l'on cristallise dans le mélange DCM/éther iso/hexane, F = 257°C.

$$\alpha_D^{25} = + 131^\circ (c = 0,18 ; \text{chloroforme}).$$

25 Préparation 3.45

(2S)-1-[4-Chloro-3-(2-méthoxyphénol)-5-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, mélange de diastéréoisomères.

(II) : R₁ = CH₃ ; R₂ = 4-Cl ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 1 ; W = O.

30 On laisse 18 heures sous agitation à TA un mélange de 0,503 g du composé obtenu à la Préparation 1.24 et 0,476 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-

carboxamide dans 5 ml de DCM. On dilue le mélange réactionnel par ajout de 30 ml de DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On obtient 0,369 g du produit attendu sous forme du mélange des diastéréoisomères.

Préparation 3.46

(2S)-1-[3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahydrocyclopenta [f] indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, mélange de diastéréoisomères.

(II) : $R_1 + R_2 = 5,6\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 10 $n = 1$; $W = \text{O}$.

On laisse 48 heures sous agitation à TA un mélange du composé obtenu à la Préparation 1.25, 1 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide et 1 ml de triéthylamine dans 30 ml de DCM. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 0,87 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso.

Préparation 3.47

(2S)-1-[3-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-5,6-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère le plus polaire.

20 (II) : $R_1 = CH_3$; $R_2 = 6-CH_3$; $R_3 = 2-OCH_3$; $R_4 = 6-CH_3$; $R_5 = N(CH_3)_2$;
 $n = 1$; $W = O$.

25 A la suspension du composé obtenu à la Préparation 1.26 dans le DCM, on ajoute, à TA, 1,43 g de (2S)-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide puis 1,75 ml de DIPEA et laisse une nuit sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution à 5% de K_2CO_3 , extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v) et recueille le composé le plus polaire. On obtient 0,127 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso, $F = 194\text{--}197^\circ C$.

30 Préparations 3.48 et 3.49

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = 2-OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $n = 2$; $W = O$.

35 A une suspension de 1,93 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 dans 19 ml de THF, on ajoute, à TA et en goutte à goutte, une solution de 2,41 g du composé obtenu à la Préparation 2.2 et 4 ml de triéthylamine dans 10 ml de MeOH et laisse 12 heures

sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5% de K_2CO_3 , à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

5 - le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.48 que l'on rechromatographie sur alumine en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v) et obtient 0,634 g après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso, F = 229°C.

$$\alpha_D^{25} = +190,9^\circ (c = 0,188 ; \text{chloroforme}).$$

10 - le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.49 que l'on rechromatographie sur alumine en éluant au DCM puis par un mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v) et obtient 0,987 g après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso, F = 243°C.

$$\alpha_D^{25} = -182,7^\circ (c = 0,214 ; \text{chloroforme}).$$

Préparations 3.50 et 3.51

15 1-[5-Chloro-3-(2,5-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère A racémique et isomère B racémique.

(II) : $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = 2-OCH_3$; $R_4 = 5-OCH_3$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $n = 2$; $W = O$.

20 On refroidit au bain de glace une solution de 2,13 g du composé obtenu à la Préparation 1.7 dans 14 ml de DCM, ajoute 2,54 g du composé obtenu à la Préparation 2.3 puis 1,83 ml de triéthylamine et laisse 72 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, évapore le DCM sous vide, extrait la phase aqueuse à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5% de K_2CO_3 , à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On sépare les deux couples d'enantiomères :

25 - le moins polaire, isomère A racémique : composé de la Préparation 3.50 que l'on cristallise dans le mélange DCM/éther iso/hexane et obtient 0,606 g, F = 217°C.

- le plus polaire, isomère B racémique : composé de la Préparation 3.51.

Préparation 3.52

30 (2S)-1-[5,6-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, mélange de diastéréoisomères.

(II) : $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-Cl$; $R_3 = 2-Cl$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $n = 2$; $W = O$.

A un mélange de 1,5 g du composé obtenu à la Préparation 2.2 dans 20 ml de DCM, on ajoute 2,66 ml de DIPEA puis 3 g du composé obtenu à la Préparation 1.17 et laisse 10 minutes sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution à 5% de K_2CO_3 , par une solution saturée de NaCl, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et concentre sous vide les solvants. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (97,5/2,5 ; v/v). On obtient 1,821 g du produit attendu.

Préparation 3.53

10 (2S)-1-[5,6-Dichloro-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère le plus polaire.

(II) : $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-Cl$; $R_3 = 2-OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $n = 2$; $W = O$.

15 A un mélange de 1,95 g du composé obtenu à la Préparation 1.16 dans 25 ml de DCM on ajoute 1,1 g du composé obtenu à la Préparation 2.2 puis 2 ml de DIPEA et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution à 5% de K_2CO_3 , extrait trois fois à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères et recueille le composé le plus polaire. On obtient 0,821 g du produit attendu.

Préparations 3.54 et 3.55

20 (2S)-1-[5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

25 (II) : $R_1 = Cl$; $R_2 = 7-F$; $R_3 = 2-Cl$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $n = 2$; $W = O$.

30 A une solution de 3,4 g du composé obtenu à la Préparation 1.22 dans 30 ml de DCM, on ajoute 1,6 g du composé obtenu à la Préparation 2.2 puis 4 ml de DIPEA et chauffe à 40°C pendant 4 heures. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave par une solution à 5% de K_2CO_3 , à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par DCM/AcOEt (83/17 ; v/v) puis rechromatographie sur alumine en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99,25/0,75 ; v/v) à (96,5/3,5 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères.

35 - le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.54 que l'on cristallise dans éther/hexane et obtient 0,53 g, $F = 136^\circ C$.

$$\alpha_D^{25} = +200^\circ \text{ (c = 0,1 ; chloroforme).}$$

- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.55 que l'on cristallise dans éther iso et obtient 1,51 g, F = 233°C.

$$\alpha_D^{25} = -275,8^\circ \text{ (c = 0,12 ; chloroforme).}$$

Préparations 3.56 et 3.57

5 (2S)-1-[5-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(II) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-CH₃ ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 2 ; W = O.

10 On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 1,97 g du composé obtenu à la préparation 1.19, 1,25 g du composé obtenu à la Préparation 2.2 et 2,2 ml de DIPEA dans 25 ml de DCM. On concentre sous vide, extrait l'AcOEt, lave par une solution à 5% de K₂CO₃, à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par DCM/MeOH (99/1 : v/v). On sépare les diastéréoisomères.

15 - le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.56 et obtient 0,92 g, F = 228-229°C.

$$\alpha_D^{25} = +197,6^\circ \text{ (c = 0,125 ; chloroforme).}$$

- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.57 et obtient 1,527 g.

Préparation 3.58 et 3.59

(2S)-1-[5-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)-6-trifluorométhyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

20 (II) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-CF₃ ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 2 ; W = O.

25 A une solution de 1,2 g du composé obtenu à la Préparation 1.27 dans 7 ml de DCM, on ajoute, à TA, 0,5 g du composé obtenu à la Préparation 2.2 et 0,9 ml de triéthylamine et laisse 18 heures sous agitation. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, évapore sous vide le DCM, extrait la phase aqueuse à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5% de K₂CO₃, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

30 - le moins polaire, isomère A : composé de la Préparation 3.58 que l'on cristallise dans DCM/éther iso et obtient 0,611 g, F = 241-242°C.

$$\alpha_D^{25} = +204,63^\circ \text{ (c} = 0,216 \text{ ; chloroforme).}$$

- le plus polaire, isomère B : composé de la Préparation 3.59 et obtient 0,77 g.

Préparations 3.60 et 3.61

1-[3-(2-Chlorophényl)-5,6-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère A racémique et isomère B racémique.

5 (II) : R₁ = CH₃ ; R₂ = 6-CH₃ ; R₃ = 2-Cl ; R₄ = H ; R₅ = N(CH₃)₂ ; n = 2 ; W = O.

A la solution du composé obtenu à la Préparation 1.28 on ajoute 20 ml de DCM, 1,6 g du composé obtenu à la Préparation 2.3 et 2,7 g de DIPEA puis chauffe à 45°C pendant 3 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution à 5% de K₂CO₃, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH de (99,5/0,5 ; v/v) à (98/2 ; v/v). On sépare les deux couples d'énanthiomères :

15 - le moins polaire, isomère A racémique : composé de la Préparation 3.60 que l'on cristallise dans DCM/éther iso et obtient 0,31 g, F = 168-170°C.

- le plus polaire, isomère B racémique : composé de la Préparation 3.61 que l'on cristallise dans DCM/éther iso et obtient 1,03 g.

EXAMPLE 1

20 (2S)-1-[5 Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre.

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = -N(CH₃)₂ ; R₆ = 2-OCH₃ ; R₇ = OCH₃ ; n = 1 ; W = O.

25 On refroidit au bain de glace une suspension de 3,76 g du composé obtenu à la Préparation 3.1 dans 35 ml de DMF, ajoute, sous atmosphère d'argon, 0,407 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile, réchauffe à TA et laisse sous agitation jusqu'à dissolution. On refroidit le mélange réactionnel au bain de glace, ajoute 2,35 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle et laisse 3 heures 30 minutes sous agitation à TA. On ajoute une solution à 5% de K₂CO₃, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans du DCM, ajoute de l'éther iso et de l'hexane, concentre partiellement sous vide les solvants à TA et essore le précipité formé. On obtient 3,8 g du produit attendu.

$\alpha_D^{20} = -226,9^\circ$ (c = 0,2 ; chloroforme).

RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,0 à 1,7 : 2mt : 4H ; 1,9 à 3,7 : mt+2se : 8H ; 3,2 : s : 3H ; 3,7 : s : 3H ; 4,3 : d : 1H ; 6,6 : mt : 2H ; 6,8 : mt : 3H ; 7,1 : t : 1H ; 7,3 : dd : 1H ; 7,5 : d : 1H ; 7,6 : d : 1H ; 7,8 : d : 1H.

EXEMPLE 2

5 (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N-éthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre.

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = -NHCH₂CH₃ ; R₆ = 2-OCH₃ ; R₇ = OCH₃ ; n = 1 ; W = O.

10 A) Ester *tert*-butylique de l'acide (2S)-1-[5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl] pyrrolidine-2-carboxylique, isomère lévogyre.

15 On refroidit au bain de glace une solution de 3,25 g du composé obtenu à la Préparation 3.2 dans 30 ml de DMF, ajoute, sous atmosphère d'argon 0,323 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et laisse 20 minutes sous agitation. On ajoute ensuite 1,9 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle et laisse 4 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5% de K₂CO₃, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On obtient 3,37 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso, F = 136°C.

20 $\alpha_D^{25} = -190,25^\circ$ (c = 0,195 ; chloroforme).

B) Acide (2S)-1-[5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl] pyrrolidine-2-carboxylique.

25 On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 1,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml d'une solution 4 N d'HCl dans le dioxane. On concentre sous vide, reprend le résidu au DCM et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,64 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N-éthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre.

30 On laisse 5 minutes sous agitation à TA un mélange de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,44 g de PyBOP et 0,108 g de DIPEA dans 5 ml de DCM et 1 ml de THF, puis ajoute 0,11 g d'une solution à 70% d'éthylamine dans l'eau et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la

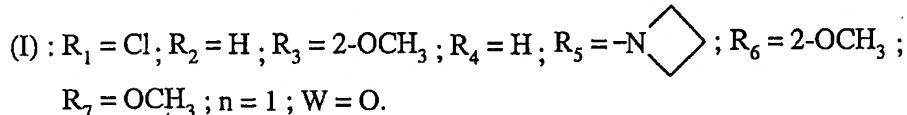
phase organique par une solution à 5% de K_2CO_3 , à l'eau, par une solution saturée de $NaCl$, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On obtient 0,315 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso.

$$\alpha_D^{25} = -151,8^\circ (c = 0,22 ; \text{chloroforme}).$$

5 RMN^1H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,0 : t : 3H ; 1,2 à 1,5 : mt : 4H ; 2,0 et 2,6 : q+t : 2H ; 3,0 : mt : 2H ; 3,4 : s : 3H ; 3,6 : s : 3H ; 3,8 : se : 4H ; 6,6 : s+dd : 2H ; 6,8 : 2d : 2H ; 7,2 : mt : 2H ; 7,4 : dd : 1H ; 7,6 : 3d+s : 4H.

EXEMPLE 3

10 (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-2-(azétidin-1-ylcarbonyl) pyrrolidine, isomère lévogyre.



15 On laisse 5 minutes sous agitation à TA un mélange de 0,56 g du composé obtenu à l'étape B de l'exemple 2, 0,496 g de PyBOP et 0,114 g de DIPEA dans 5 ml de DCM et 1 ml de THF, puis ajoute 0,18 g de chlorydrate d'azétidine et 0,22 g DIPEA et laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution à 5% de K_2CO_3 , extrait à l'AcOEt, lave trois fois la phase organique par une solution 0,5 N d'HCl, par une solution saturée de $NaCl$, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 0,32 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther/éther iso/hexane, $F = 161-166^\circ C$.

$$\alpha_D^{25} = -169,8^\circ (c = 0,19 ; \text{chloroforme}).$$

EXEMPLE 4

20 (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carbothioamide, isomère lévogyre.

25 (I) : $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = 2-OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = -N(CH_3)_2$; $R_6 = 2-OCH_3$;
 $R_7 = OCH_3$; $n = 1$; $W = S$.

30 On refroidit à 4°C un mélange de 0,27 g du composé obtenu à la Préparation 3.3 dans 5 ml de DMF, ajoute, sous atmosphère d'azote, 0,026 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et laisse 15 minutes sous agitation à 4°C. On ajoute ensuite 0,139 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle et laisse 3 heures sous agitation à TA. On ajoute 50 ml d'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, lave la phase

organique par une solution à 5% de Na_2CO_3 , par une solution saturée de NaCl , à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (97/3 ; v/v). On obtient 0,18 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso, $F = 164^\circ\text{C}$.

$$\alpha_{\text{D}}^{25} = -25^\circ (\text{c} = 0,2 ; \text{chloroforme}).$$

5 RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,3 à 2,2 : 4mt : 4H ; 2,4 et 3,0 : 2mt : 2H ; 2,7 : s : 3H ; 3,2 : s : 3H ; 3,4 : s : 3H ; 3,7 : s : 3H ; 3,9 : s : 3H ; 4,9 : dd : 1H ; 6,7 : mt : 2H ; 6,9 : mt : 3H ; 7,3 : td : 1H ; 7,4 : dd : 1H ; 7,8 : d : 1H ; 7,9 : d : 1H ; 8,0 : d : 1H

EXEMPLE 5

10 Ester méthylique de l'acide (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl) sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]pyrrolidine-2-carboxylique, isomère lévogyre.

(I) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = -\text{OCH}_3$; $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $n = 1$; $W = \text{O}$.

15 On refroidit à 0°C une solution de 0,793 g du composé obtenu à la Préparation 3.4 dans 8 ml de DMF, ajoute, sous atmosphère d'argon, 0,096 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et laisse sous agitation jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 0,564 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle et laisse 3 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl , sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (97/3 ; v/v). On recueille les fractions contenant uniquement le composé le plus polaire. On obtient 0,495 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso/éther, $F = 178\text{--}180^\circ\text{C}$.

$$\alpha_{\text{D}}^{25} = -197,3^\circ (\text{c} = 0,19 ; \text{chloroforme}).$$

EXEMPLE 6

25 (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-éthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre.

(I) : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = -\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $n = 1$; $W = \text{O}$.

30 A un mélange de 0,52 g du composé obtenu à la Préparation 3.6 (isomère B) dans 20 ml de THF, on ajoute, à TA et par portions, 0,11 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et laisse 15 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 0,29 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle et laisse une heure sous agitation à TA. On verse le

mélange réactionnel dans 100 ml d'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On obtient 0,54 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, $F = 145^\circ\text{C}$.

$$\alpha_{\text{D}}^{20} = -205^\circ \text{ (c} = 0,15 \text{ ; chloroforme).}$$

5 EXEMPLE 7

(2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-hydroxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre.

(I) : $\text{R}_1 = \text{Cl}$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = 2\text{-OH}$; $\text{R}_4 = \text{H}$; $\text{R}_5 = -\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_6 = 2\text{-OCH}_3$;
10 $\text{R}_7 = \text{OCH}_3$; $n = 1$; $W = \text{O}$.

A) (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-benzyloxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre

15 A un mélange de 2 g du composé obtenu à la Préparation 3.27 dans 50 ml de THF, on ajoute, à TA et par portions, 0,2 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et laisse 15 minutes sous agitation. On ajoute ensuite 1,2 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 2,25 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

$$\alpha_{\text{D}}^{20} = -245^\circ \text{ (c} = 0,14 \text{ ; chloroforme).}$$

B) (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-hydroxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre.

25 On mélange à une température inférieure à 5°C 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 ml d'acide trifluoroacétique, 0,5 ml de thioanisole et 10 ml d'acide trifluorométhanesulfonique et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA puis agite 15 minutes à TA. On verse le mélange réactionnel dans un mélange glace/eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 5% de NaHCO_3 , à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On obtient 0,6 g du produit attendu, $F = 143^\circ\text{C}$.

$\alpha_D^{20} = -94^\circ$ (c = 0,12 ; chloroforme).

RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,4 à 2,0 : 2m : 4H ; 2,4 et 3,0 : m+2s : 7H ; 3,4 à 4,0 : 2s : 7H ; 4,5 : mt : 1H ; 6,8 à 7,4 : m : 7H ; 7,6 : dd : 1H ; 7,9 à 8,1 : 2d : 2H ; 10,0 : se : 1H

EXEMPLE 8

5 (2S)-1-[5-trifluorométhoxy-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre.

(I) : R₁ = OCF₃ ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = -N(CH₃)₂ ; R₆ = 2-OCH₃ ; R₇ = OCH₃ ; n = 1 ; W = O.

10 A une solution de 0,371 g du composé obtenu à la Préparation 3.30 dans 5 ml de DMF, on ajoute, à TA et sous atmosphère argon, 0,035 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile, et laisse 15 minutes sous agitation. On ajoute ensuite 0,208 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle et laisse 3 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution à 5% de K₂CO₃, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (80/20 ; v/v). On dissout le résidu dans un minimum de MeOH, verse cette solution dans l'eau et essore le précipité formé. On obtient 0,335 g du produit attendu après séchage.

15 $\alpha_D^{25} = -239^\circ$ (c = 0,17 ; chloroforme/MeOH, 8/2 ; v/v).

20 RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,2 à 2,0 : 2m : 2H ; 2,1 à 2,8 : 2s+m : 8H ; 3,4 : s : 3H ; 3,6 : s : 3H ; 3,9 : s : 3H ; 4,5 : d : 1H ; 6,7 à 7,0 : 2m : 5H ; 7,2 : td : 1H ; 7,4 : dd : 1H ; 7,7 : dd : 1H ; 7,9 : d : 1H ; 8,0 : d : 1H

EXEMPLES 9 et 10

25 (2S)-1-[5,6-Dichloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-Cl ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = -N(CH₃)₂ ; R₆ = 2-OCH₃ ; R₇ = OCH₃ ; n = 1 ; W = O.

30 On refroidit au bain de glace un mélange de 1,769 g du composé obtenu à la Préparation 3.31 dans 17 ml de DMF, ajoute, sous atmosphère d'argon, 0,187 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile et laisse 10 minutes sous agitation. On ajoute ensuite 1,058 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle et laisse 3 heures sous

agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant par le mélange DCM/hexane (90/10 ; v/v). On sépare les diastéréoisomères :

5 - le moins polaire, isomère A : composé de l'Exemple 9 que l'on cristallise dans l'éther iso et obtient 0,308 g, F = 193-194°C.

$$\alpha_D^{20} = + 128,1^\circ \text{ (c = 0,149 ; chloroforme).}$$

- le plus polaire, isomère B : composé de l'Exemple 10 que l'on cristallise dans l'éther iso et de DCM et obtient 0,821 g, F = 231-232°C.

$$\alpha_D^{20} = - 95,7^\circ \text{ (c = 0,116 ; chloroforme).}$$

EXAMPLE 11

10 (2S)-1-[6-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre.

(I) : R₁ = CH₃ ; R₂ = 6-Cl ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = H ; R₅ = -N(CH₃)₂ ; R₆ = 2-OCH₃ ; R₇ = OCH₃ ; n = 1 ; W = O.

15 On refroidit à 0°C une suspension de 0,295 g du composé obtenu à la Préparation 3.44 (isomère B) dans 3 ml de DMF, ajoute, sous atmosphère d'argon, 0,03 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et laisse 10 minutes sous agitation. On ajoute ensuite 0,18 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle et laisse 3 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 5% de K₂CO₃, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/AcOEt (98/2 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans un mélange éther iso/hexane et essore le précipité formé. On obtient 0,193 g du produit attendu, F = 204-206°C.

$$\alpha_D^{25} = - 211,2^\circ \text{ (c = 0,11 ; chloroforme).}$$

25 RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,2 à 2,2 : m : 6H ; 2,3 : s : 3H ; 2,4 et 2,8 : 2s : 6H ; 3,5 : s : 3H ; 3,8 : s : 3H ; 4,0 : s : 3H ; 4,5 : d : 1H ; 6,8 à 7,2 : m : 5H ; 7,3 : td : 1H ; 7,7 : dd : 1H ; 7,8 : s : 1H ; 8,1 : d : 1H

EXAMPLE 12

30 1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2,5-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide.

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; R₄ = 5-OCH₃ ; R₅ = -N(CH₃)₂ ; R₆ = 2-OCH₃ ; R₇ = OCH₃ ; n = 2 ; W = O.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 11 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.51 (isomère B racémique). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient le produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso, F = 212-214°C.

5 EXEMPLES 13 et 14

10 (2S)-1-[5,6-Dichloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-chlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère A et isomère B.

(I) : R₁ = Cl ; R₂ = 6-Cl ; R₃ = 2-Cl ; R₄ = H ; R₅ = -N(CH₃)₂ ; R₆ = 2-OCH₃ ; R₇ = OCH₃ ; n = 2 ; W = O.

15 On prépare ces composés selon le mode opératoire décrit aux Exemples 9 et 10 à partir de 1,821 g du composé obtenu à la Préparation 3.52. On chromatographie sur alumine en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On sépare les diastéréosomères :

- le moins polaire, isomère A : composé de l'Exemple 13 que l'on cristallise dans DCM/heptane et obtient 0,824 g.

$\alpha_D^{25} = +257,1^\circ$ (c = 0,105 ; chloroforme).

20 Le plus polaire, isomère B : composé de l'Exemple 14 que l'on cristallise dans l'éther iso et obtient 2,032 g, F = 257-258°C.

$\alpha_D^{25} = -353,7^\circ$ (c = 0,108 ; chloroforme).

EXAMPLE 15

1-[3-(2-chlorophényl)-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-5,6-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide.

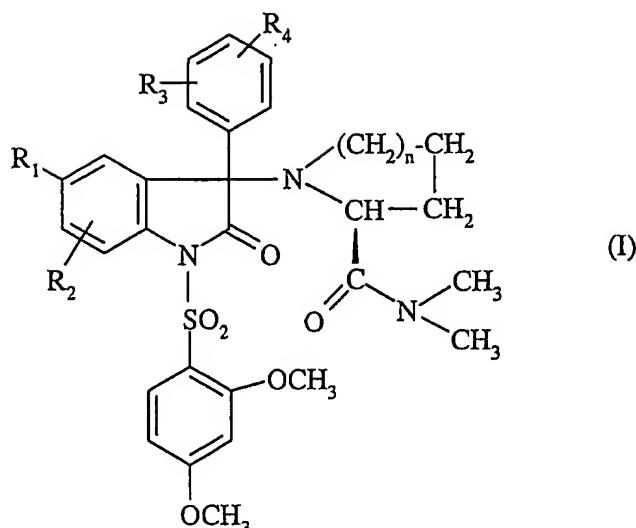
25 (I) : R₁ = CH₃ ; R₂ = 6-CH₃ ; R₃ = 2-Cl ; R₄ = H ; R₅ = -N(CH₃)₂ ; R₆ = 2-OCH₃ ; R₇ = OCH₃ ; n = 2 ; W = O.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'exemple 11 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.61 (isomère B racémique). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient le produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso, F = 268-270°C.

30 En procédant selon les modes opératoires décrits dans les Exemples ci-dessus, à partir des composés de formule (II) décrits dans les Préparations 3 et le chlorure de

2,4-diméthoxybenzènesulfonyle, on prépare les composés selon l'invention rassemblés dans le TABLEAU I ci-après

TABLEAU I



Exemples	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F ^o C ; RMN solvant de cristallisation ; α_D^{20} (chloroforme)
16 (a)	1	Cl	H	3-OCH ₃	H	- - -87° (c = 0,15)
17 (b)	1	Cl	H	4-OCH ₃	H	- - -238° (c = 0,14)
18 (c)	1	Cl	H	2-OCH ₃	3-OCH ₃	178,5 ; RMN éther iso - 68° (c = 0,15)
19 (d)	1	Cl	H	2-OCH ₃	4-OCH ₃	146 ; RMN - - 216° (c = 0,15)
20 (e)	1	Cl	H	2-OCH ₃	5-OCH ₃	- - - 266,7° (c = 0,15)
21 (f)	1	Cl	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	213 - - 303° (c = 0,13)

Exemples	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C ; RMN solvant de cristallisation ; α_D^{20} (chloroforme)
22 (g)	1	Cl	H	3-OCH ₃	5-OCH ₃	- - - 226° (c = 0,15)
23 (h)	1	Cl	H	2,3-O-CH ₂ -O-		RMN - - 81° (c = 0,14)
24 (i)	1	Cl	H	2-OCF ₃	H	- - - 218° (c = 0,14)
25 (j)	1	Cl	H	2-F	H	196 éther iso - 272° (c = 0,14)
26 (k)	1	Cl	H	2-OCH ₃	6-CH ₃	193 ; RMN éther iso - 250° (c = 0,15)
27 (l)	1	Cl	6-Cl	2-Cl	H	288 DCM/éther iso - 328° (c = 0,23)
28 (m)	1	Cl	4-Cl	2-Cl	H	275 - 278 DCM/éther iso - 321° (c = 0,13)
29 (n)	1	Cl	6-CH ₃	2-OCH ₃	H	207 - 210 éther iso/hexane - 191° (c = 0,16)
30 (o)	1	Cl	6-OCH ₃	2-Cl	H	278 (déc.) ; RMN DCM/éther iso - 318° (c = 0,16)
31 (p)	1	Cl	4-OCH ₃	2-Cl	H	212 DCM/éther iso - 269° (c = 0,117)

Exemples.	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C ; RMN solvant de cristallisation ; α_D^{20} (chloroforme)
32 (q)	1	Cl	7-F	2-Cl	H	- DCM/éther iso/hexane - 206,8° (c = 0,1)
33 (r)	1	CH ₃	4-Cl	2-OCH ₃	H	RMN DCM/éther iso/hexane - 266° (c = 0,11)
34 (s)	1	5,6-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		2-OCH ₃	H	160 éther iso - 174° (c = 0,15)
35 (t)	1	CH ₃	6-CH ₃	2-OCH ₃	6-CH ₃	235 ; RMN DCM/éther iso -
36 (u)	2	Cl	H	2-OCH ₃	H	148-149 ; RMN DCM/éther iso - 211° (c = 0,209)
37 (v)	2	Cl	6-Cl	2-OCH ₃	H	239-240 ; RMN DCM/éther iso - 289,3° (c = 0,102)
38 (w)	2	Cl	7-F	2-Cl	H	149-152 DCM/éther iso - 196,2° (c = 0,1)
39 (x)	2	Cl	6-CH ₃	2-OCH ₃	H	236-237 ; RMN DCM/éther iso - 219,2° (c = 0,105)
40 (y)	2	Cl	6-CF ₃	2-OCH ₃	H	229 DCM/éther iso/hexane - 209,47° (c = 0,243)

(a) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.7 (isomère A). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99,5/0,5 ; v/v).

(b) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.9 (isomère A). On chromatographie sur gel de silice en éluant au DCM.

5 (c) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.12 (isomère B). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (95/5 ; v/v).

(d) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.13 (isomère A). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v).

10 (e) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.15 (isomère A). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (95/5 ; v/v).

(f) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.17 (isomère A). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (95/5 ; v/v).

15 (g) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.19 (isomère A). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99,5/0,5 ; v/v).

(h) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.21 (isomère A). On chromatographie sur alumine en éluant au DCM.

20 (i) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.23 (isomère A). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99,5/0,5 ; v/v).

(j) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.25 (isomère A). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v).

25 (k) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.29 (isomère B). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (95/5 ; v/v).

(l) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit aux Exemples 9 et 10 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.32. On chromatographie sur alumine en éluant par le mélange DCM/hexane(90/10 ; v/v) et recueille les fractions enrichies en l'isomère le polaire que l'on cristallise dans le mélange DCM/éther iso.

30

35

(m) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 11 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.34 (isomère B). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v).

5 (n) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 11 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.36 (isomère B). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (80/20 ; v/v).

(o) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 11 à partir 10 du composé obtenu à la Préparation 3.38 (isomère B). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v).

(p) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 11 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.40 (isomère B). On chromatographie sur alumine en éluant par le mélange DCM/MeOH (99,5/0,5 ; v/v) puis sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v).

15 (q) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 11 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.42 (isomère B). On chromatographie sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98,5/1,5 ; v/v).

(r) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit aux Exemples 9 et 10 à 20 partir du composé obtenu à la Préparation 3.45. On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (98/2 ; v/v) puis rechromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v) et recueille chaque fois le composé le moins polaire.

(s) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 à partir 25 du composé obtenu à la Préparation 3.46. On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (95/5 ; v/v) et recueille le composé le moins polaire.

(t) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 11 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.47. On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v).

30 (u) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 11 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.49 (isomère B). On chromatographie sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/AcOEt (85/15 ; v/v).

(v) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 11 à partir 35 du composé obtenu à la Préparation 3.53. On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (70/30 ; v/v).

(w) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 8 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.55 (isomère B). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v).

5 (x) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 11 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.57 (isomère B). On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (70/30 ; v/v).

(y) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 11 à partir du composé obtenu à la Préparation 3.59 (isomère B). On chromatographie sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/AcOEt (90/10 ; v/v).

10 EXEMPLE 18 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,2 à 1,8 : 2mt : 4H ; 2,1 à 2,8 : mt+3s : 11H ; 3,6 à 4,0 : 3s : 9H ; 4,5 : mt : 1H ; 6,6 à 7,2 : mt : 5H ; 7,3 : t+dd : 1H ; 7,4 : mt : 1H ; 7,9 : dd+t : 1H ; 8,1 : d : 1H

15 EXEMPLE 19 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,2 à 2,0 : 2mt : 4H ; 2,2 à 2,8 : mt+2s : 8H ; 3,5 : s : 3H ; 3,7 : s : 3H ; 3,8 : s : 3H ; 4,0 : s : 3H ; 4,6 : d : 1H ; 6,5 : mt : 2H ; 6,8 : mt : 2H ; 7,0 : d : 1H ; 7,5 : dd : 1H ; 7,6 : d : 1H ; 7,9 : d : 1H ; 8,1 : d : 1H.

20 EXEMPLE 23 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,4 à 1,9 : 2mt : 4H ; 2,2 à 3,0 : 2s+mt : 8H ; 3,4 : s : 3H ; 3,8 : s : 3H ; 4,4 : dd : 1H ; 5,3 et 5,6 : 2s : 2H ; 6,6 à 7,0 : mt : 5H ; 7,2 : d : 1H ; 7,4 : dd : 1H ; 7,9 à 8,0 : 2d : 2H.

EXEMPLE 26 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,1 à 1,8 : m : 4H ; 2,0 : se : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 2,5 à 2,7 : mt+3s : 5H ; 3,3 à 3,9 : 4s : 12H ; 4,2 et 4,5 : 2d : 1H ; 6,6 : mt : 4H ; 7,0 à 7,2 : mt : 2H ; 7,3 : 2dd : 1H ; 7,6 : 2d : 1H ; 8,0 : mt : 1H.

25 EXEMPLE 30 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,3 à 1,9 : 2mt : 4H ; 2,2 à 3,0 : m : 8H ; 3,6 : s : 3H ; 3,9 : s : 3H ; 4,1 : s : 3H ; 4,5 : t : 1H ; 6,7 : mt : 2H ; 6,9 : s : 1H ; 7,3 : m : 3H ; 7,6 : se : 1H ; 8,0 : d : 2H.

EXEMPLE 33 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,2 à 1,9 : 2mt : 4H ; 2,2 : s : 3H ; 2,5 : s : 3H ; 2,5 à 3,6 : 2se : 8H ; 3,7 : s : 3H ; 3,9 : s : 3H ; 4,5 : d : 1H ; 6,7 : mt : 1H ; 6,8 : mt : 1H ; 7,2 : td : 1H ; 7,4 : d : 1H ; 7,7 : d : 1H ; 7,8 : d : 1H ; 8,0 : d : 1H.

30 EXEMPLE 35 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,0 à 2,0 : 2m : 4H ; 2,0 à 3,0 : mt : 17H ; 3,3 à 3,9 : 4s : 9H ; 4,2 et 4,6 : 2d : 1H ; 6,6 : m : 4H ; 7,0 : m : 2H ; 7,6 : s : 1H ; 8,0 : mt : 1H.

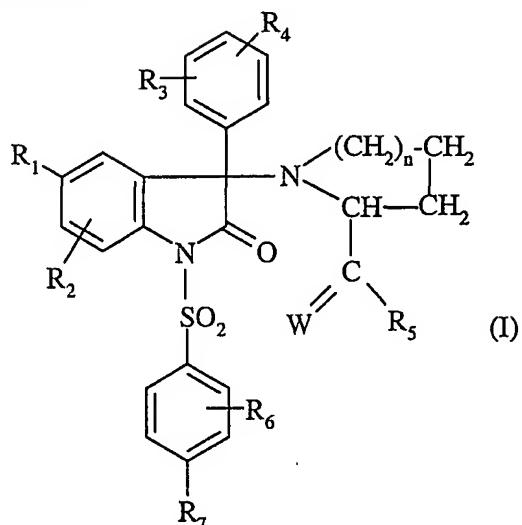
EXEMPLE 36 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,2 à 1,8 : m : 6H ; 2,2 : se : 2H ; 2,5 à 2,8 : 2se : 6H ; 3,8 : s : 3H ; 3,9 : se : 4H ; 6,7 : mt : 4H ; 7,0 : t : 1H ; 7,2 : t : 1H ; 7,4 : dd : 1H ; 7,9 : d : 1H ; 8,0 : d : 1H.

EXEMPLE 37 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,1 à 2,0 : m : 8H ; 2,1 à 2,7 : 2se : 7H ; 2,8 : s : 3H ; 3,8 : s : 3H ; 4,0 : s : 3H ; 6,8 : mt : 3H ; 6,9 : s : 1H ; 7,0 : t : 1H ; 7,2 : t : 1H ; 7,8 : d : 1H ; 7,9 à 8,0 : d+s : 2H.

EXEMPLE 39 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,2 à 1,8 : 2mt : 6H ; 2,2 : se : 6H ; 2,3 : s : 3H ; 2,6 : se : 2H ; 2,7 : s : 3H ; 3,8 : s : 3H ; 3,9 : se : 4H ; 6,6 : mt : 4H ; 7,0 : t : 1H ; 7,2 : t : 1H ; 7,7 : s : 1H ; 7,8 : d : 1H ; 8,0 : d : 1H.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :



5

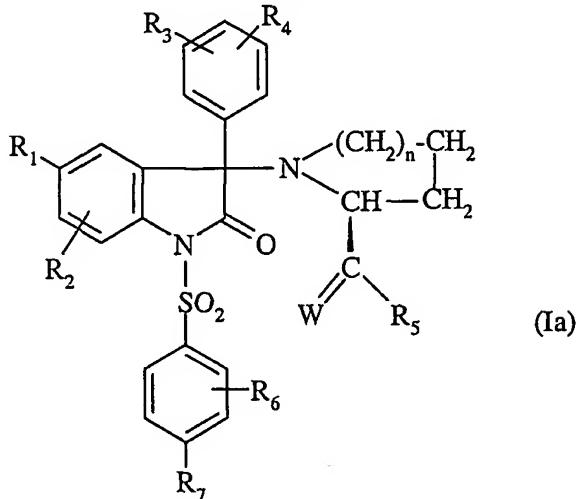
dans laquelle :

- n est 1 ou 2 ;
- W représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- R₁ représente un atome d'halogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ; un radical trifluorométhoxy ;
- 10 - R₂ représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ;
- ou bien R₂ est en position -6- du cycle indol-2-one et R₁ et R₂ ensemble représentent le radical triméthylène ;
- R₃ représente un atome d'halogène ; un hydroxy ; un (C₁-C₂)alkyle ; un (C₁-C₂)alcoxy ; un radical trifluorométhoxy ;
- 15 - R₄ représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un (C₁-C₂)alkyle ; un (C₁-C₂)alcoxy ;
- ou bien R₃ est en position -2- du phényle, R₄ est en position -3- du phényle et R₃ et R₄ ensemble représentent le radical méthylènedioxy ;
- 20 - R₅ représente un groupe éthylamino ; un groupe diméthylamino ; un radical azétidin-1-yle ; un (C₁-C₂)alcoxy ;
- R₆ représente un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₇ représente un (C₁-C₄)alcoxy ;

ainsi que ses solvats et/ou hydrates.

25

2. Composé selon la revendication 1 sous forme d'isomères optiquement purs.
3. Composé selon la revendication 2 de formule :



dans laquelle :

- 5 l'atome de carbone portant le substituant $-C(W)R_5$ a la configuration (S) et l'atome de carbone en position -3- de l'indol-2-one a soit la configuration (R), soit la configuration (S).
4. Composé selon la revendication 3 sous forme d'isomère lévogyre.
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lequel :
 - 10 - n est 1 ou 2 ;
 - W représente un atome d'oxygène ;
 - R₁ représente un atome de chlore ou un radical méthyle ;
 - R₂ représente un atome d'hydrogène ou est en position -6- de l'indol-2-one et représente un atome de chlore, un radical méthyle, un radical méthoxy ou un radical trifluorométhyle ;
 - 15 - R₃ est en position -2- du phényle et représente un radical méthoxy, un atome de chlore ou un atome de fluor ;
 - R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical méthoxy ;
 - ou bien R₃ est en position -2- du phényle, R₄ est en position -3- du phényle et R₃ et R₄ ensemble représentent le radical méthylènedioxy ;
 - 20 - R₅ représente un groupe diméthylamino ou un radical méthoxy ;
 - R₆ est en position -2- du phényle et représente un radical méthoxy ;
 - R₇ représente un radical méthoxy ;
 - ainsi que ses solvats et/ou hydrates.
- 25 6. Un composé choisi parmi :

- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[5,6-Dichloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[6-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

10 - (2S)-1-[5,6-Dichloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-chlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2,3-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

15 - (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2,4-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2,6-diméthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

20 - (2S)-1-[3-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[5-Chloro-3-(2-fluorophényl)-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

25 - (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxy-6-méthylphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

- (2S)-1-[5,6-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

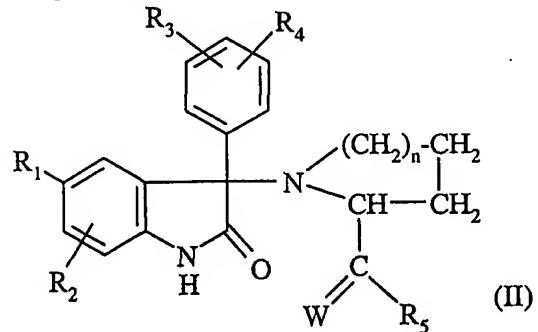
30 - (2S)-1-[4,5-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

35 - (2S)-1-[4,5-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

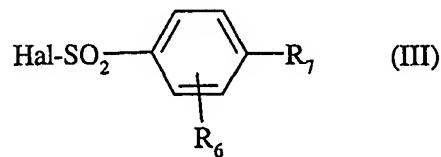
- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényle)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényle)-6-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;
- (2S)-1-[5-Chloro-3-(2-chlorophényle)-1-[(2,4-diméthoxyphényle)sulfonyl]-6-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;
- (2S)-1-[5,6-Diméthyl-3-(2-méthoxy-6-méthylphényle)-1-[(2,4-diméthoxyphényle)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpyrrolidine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;
- (2S)-1-[5,6-Dichloro-1-[(2,4-diméthoxyphényle)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényle)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;
- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényle)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényle)-6-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;
- (2S)-1-[5-Chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényle)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényle)-6-trifluorométhyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthylpipéridine-2-carboxamide, isomère lévogyre ;

15 ainsi que ses solvats et/ou hydrates.

20 7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, de leurs solvats et/ou leurs hydrates caractérisé en ce que :
on fait réagir, en présence d'une base, un composé de formule :



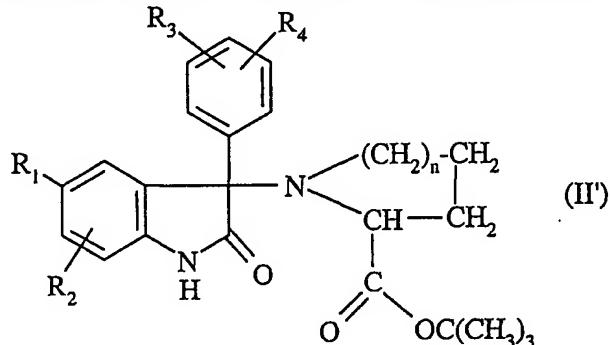
25 dans laquelle n, W, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, avec un halogénure de formule :



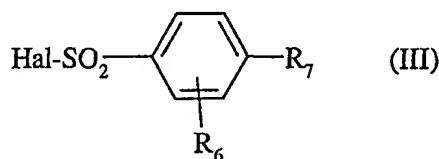
dans laquelle R₆ et R₇ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₅ représente un groupe éthylamino, un groupe diméthylamino ou un radical azétidin-1-yle et W représente un atome d'oxygène, de leurs solvats et/ou leurs hydrates, caractérisé en ce que :

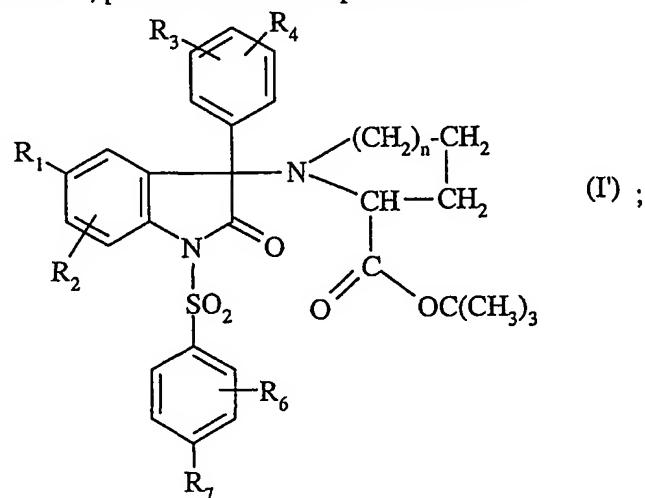
5 a) on fait réagir, en présence d'une base, un composé de formule :



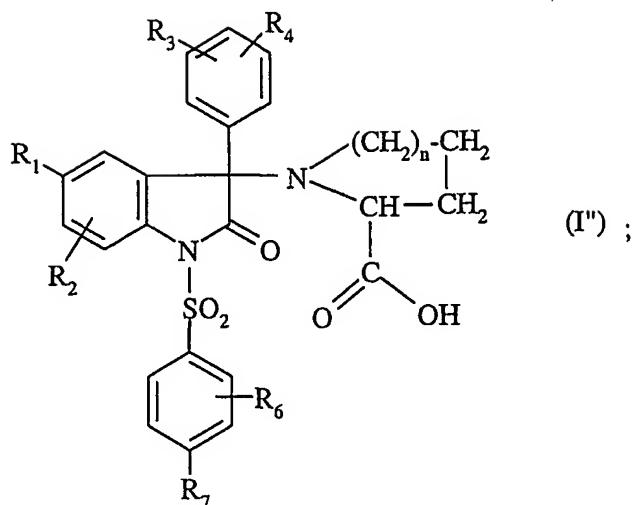
10 dans laquelle n, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, avec un halogénure de formule :



dans laquelle R₆ et R₇ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule :

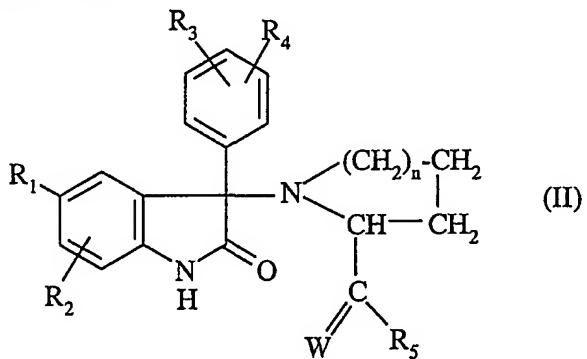


15 b) on hydrolyse par action d'un acide le composé de formule (I') pour obtenir un composé de formule :



c) on fait réagir le composé de formule (I'') avec l'éthylamine, la diméthylamine ou l'azétidine.

9. Composé de formule :



5

dans laquelle :

- n est 1 ou 2 ;
- W représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- R₁ représente un atome d'halogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ; un radical trifluorométhoxy ;
- 10 - R₂ représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ;
- ou bien R₂ est en position -6- du cycle indol-2-one et R₁ et R₂ ensemble représentent le radical bivalent triméthylène ;
- 15 - R₃ représente un atome d'halogène ; un hydroxy ; un (C₁-C₂)alkyle ; un (C₁-C₂)alcoxy ; un radical trifluorométhoxy ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un (C₁-C₂)alkyle ; un (C₁-C₂)alcoxy ;

- ou bien R₃ est en position -2- du phényle, R₄ est en position -3- du phényle et R₃ et R₄ ensemble représentent le radical méthylènedioxy ;

- R₅ représente un groupe éthylamino ; un groupe diméthylamino ; un radical azétidin-1-yle ; un (C₁-C₂)alcoxy ;

5 ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme d'isomères optiquement purs ou sous forme de mélange de diastéréoisomères ou sous forme de mélange racémique.

- 10 10. Composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, un de ses solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.
11. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, de ses solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie où l'arginine-vasopressine et/ou ses récepteurs V_{1b} ou à la fois ses récepteurs V_{1b} et ses récepteurs V_{1a} sont impliqués.
- 15 12. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01919

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/04 A61K31/404 A61P5/00 C07D401/04 C07D405/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 18105 A (SANOFI) 6 July 1995 (1995-07-06) cited in the application claims -----	1,10-12
A	US 5 338 755 A (JEAN WAGNON ET AL.) 16 August 1994 (1994-08-16) column 21, line 45 – line 54; table 4A -----	1,10-12

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

30 October 2001

07/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01919

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9518105	A 06-07-1995	FR 2714378 A1 EP 0687251 A1 WO 9518105 A1 JP 8507092 T US 5594023 A US 5773612 A	30-06-1995 20-12-1995 06-07-1995 30-07-1996 14-01-1997 30-06-1998
US 5338755	A 16-08-1994	FR 2665441 A1 FR 2679903 A1 US 5397801 A US 5578633 A AT 129236 T AU 5047393 A AU 645585 B2 AU 8147891 A CA 2048139 A1 DE 69113911 D1 DE 69113911 T2 EP 0469984 A2 ES 2080922 T3 FI 913614 A ,B, HU 59669 A2 HU 219351 B IE 912696 A1 IL 99012 A IL 114934 A JP 3195381 B2 JP 4234361 A KR 211434 B1 NO 175254 B NZ 239182 A NZ 248566 A PT 98476 A ,B US 5481005 A ZA 9106031 A AT 163289 T AU 691223 B2 AU 1154195 A AU 658664 B2 AU 2475892 A BR 9205336 A CA 2093221 A1 CA 2206776 A1 CZ 9300682 A3 DE 69224450 D1 DE 69224450 T2 DK 526348 T3 EP 0526348 A1 ES 2117038 T3 FI 931476 A FI 980175 A WO 9303013 A1 HK 1008741 A1 HU 68927 A2 HU 9500474 A3 IL 102703 A IL 117592 A	07-02-1992 05-02-1993 14-03-1995 26-11-1996 15-11-1995 13-01-1994 20-01-1994 06-02-1992 01-02-1992 23-11-1995 28-03-1996 16-02-1996 01-02-1992 29-06-1992 28-03-2001 12-02-1992 23-07-1996 04-08-1996 06-08-2001 24-08-1992 02-08-1999 13-06-1994 26-07-1995 26-07-1995 29-05-1992 02-01-1996 29-04-1992 15-03-1998 14-05-1998 04-05-1995 27-04-1995 02-03-1993 16-11-1993 03-02-1993 03-02-1993 19-01-1994 26-03-1998 30-07-1998 23-11-1998 03-02-1993 01-08-1998 01-04-1993 27-01-1998 18-02-1993 14-05-1999 28-08-1995 30-10-1995 18-03-1997 11-04-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01919

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D403/04 A61K31/404 A61P5/00 C07D401/04 C07D405/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 95 18105 A (SANOFI) 6 juillet 1995 (1995-07-06) cité dans la demande revendications ----	1,10-12
A	US 5 338 755 A (JEAN WAGNON ET AL.) 16 août 1994 (1994-08-16) colonne 21, ligne 45 - ligne 54; tableau 4A ----	1,10-12

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30 octobre 2001

07/11/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01919

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9518105	A	06-07-1995	FR 2714378 A1 EP 0687251 A1 WO 9518105 A1 JP 8507092 T US 5594023 A US 5773612 A	30-06-1995 20-12-1995 06-07-1995 30-07-1996 14-01-1997 30-06-1998
US 5338755	A	16-08-1994	FR 2665441 A1 FR 2679903 A1 US 5397801 A US 5578633 A AT 129236 T AU 5047393 A AU 645585 B2 AU 8147891 A CA 2048139 A1 DE 69113911 D1 DE 69113911 T2 EP 0469984 A2 ES 2080922 T3 FI 913614 A ,B, HU 59669 A2 HU 219351 B IE 912696 A1 IL 99012 A IL 114934 A JP 3195381 B2 JP 4234361 A KR 211434 B1 NO 175254 B NZ 239182 A NZ 248566 A PT 98476 A ,B US 5481005 A ZA 9106031 A AT 163289 T AU 691223 B2 AU 1154195 A AU 658664 B2 AU 2475892 A BR 9205336 A CA 2093221 A1 CA 2206776 A1 CZ 9300682 A3 DE 69224450 D1 DE 69224450 T2 DK 526348 T3 EP 0526348 A1 ES 2117038 T3 FI 931476 A FI 980175 A WO 9303013 A1 HK 1008741 A1 HU 68927 A2 HU 9500474 A3 IL 102703 A IL 117592 A	07-02-1992 05-02-1993 14-03-1995 26-11-1996 15-11-1995 13-01-1994 20-01-1994 06-02-1992 01-02-1992 23-11-1995 28-03-1996 05-02-1992 16-02-1996 01-02-1992 29-06-1992 28-03-2001 12-02-1992 23-07-1996 04-08-1996 06-08-2001 24-08-1992 02-08-1999 13-06-1994 26-07-1995 26-07-1995 29-05-1992 02-01-1996 29-04-1992 15-03-1998 14-05-1998 04-05-1995 27-04-1995 02-03-1993 16-11-1993 03-02-1993 03-02-1993 19-01-1994 26-03-1998 30-07-1998 23-11-1998 03-02-1993 01-08-1998 01-04-1993 27-01-1998 18-02-1993 14-05-1999 28-08-1995 30-10-1995 18-03-1997 11-04-1999